

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N°

139

DERIVES CHLORO NITROSES GEMINES
A FONCTION AMMONIUM QUATERNAIRE

Synthèses et caractéristiques physicochimiques
Premières études pharmacologiques

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 3 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur d'Etat en Pharmacie

par

Brahim NACEF

né le 14 Septembre 1952
à BIZERTE (Tunisie)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

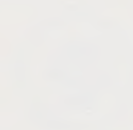
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 1975 - 1976

DERIVES CHLORO-NITROSES GEMINES
A FONCTION AMMONIUM QUATERNAIRE

Synthèses et caractéristiques physicochimiques
Premières études pharmacologiques



THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

PAR M. JACQUES CHAMPAGNE - N° 2 CHASSE 1975

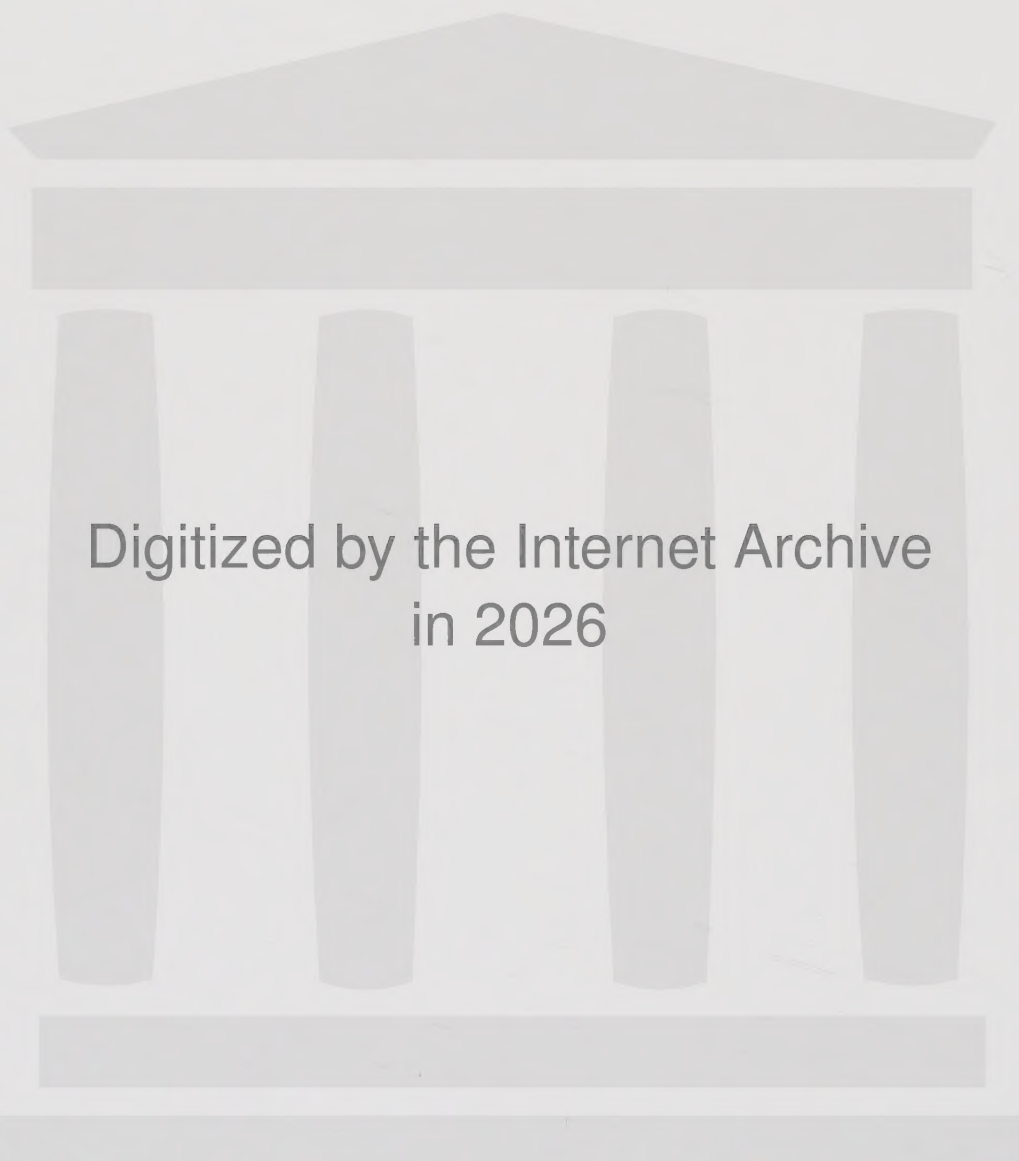
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

1976

Imprimé NACAP

Je le dépose le 14 septembre 1975

à l'Université Claude Bernard



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0001

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N°

DERIVES CHLORO NITROSES GEMINES
A FONCTION AMMONIUM QUATERNAIRE

Synthèses et caractéristiques physicochimiques
Premières études pharmacologiques



THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 3 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur d'Etat en Pharmacie

par

Brahim NACEF

né le 14 Septembre 1952
à BIZERTE (Tunisie)

UNIVERSITEIT LEIDEN 1907

HOOGTE ACADEMIE VAN LETTEREN

DE WETENSCHAPPELIJKE

1907, 1908

DERIVATES CHLORO NITROSO COMPOUNDS
A FUNCTIONAL AMMONIUM QUATERNARY
Syntheses et caractéristiques physicochimiques
Principales études pharmacologiques



THÈSE

Présentée

à l'UNIVERSITÉ DE LEIDEN, LE 14 OCTOBRE 1907

et soutenue publiquement le 14 Octobre 1907

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

par

BRUNO NACER

né le 14 Septembre 1902

à ALGER (Algérie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

PRESIDENT : M. le Professeur D. GERMAIN

PREMIER VICE-PRESIDENT : M. le Professeur ELBAZ

DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. P. PONCENT, Maître-Assistant

TROISIEME VICE-PRESIDENT : M. C. BADOR, Etudiant

SECRETAIRE GENERAL DE L'UNIVERSITE : M. J. RAMBAUD, Administrateur
Civil

DIRECTEURS DES UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

U.E.R. de Médecine Grange-Blanche : Monsieur Bernard SALLE, M.C.A.

U.E.R. de Médecine Alexis-Carrel : Monsieur le Pr. René MORNEX

U.E.R. de Médecine Lyon-Nord : Monsieur Jean-Pierre NEIDHART, M.C.A.

U.E.R. de Médecine Sud-Ouest : Monsieur le Pr. Jean NORMAND

U.E.R. des Sciences pharmaceutiques : Monsieur le Pr. Charles-Albert BIZOLLON

U.E.R. de Techniques de Réadaptation : Monsieur Alain MORGON, M.C.A.

U.E.R. de Biologie humaine : Monsieur Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.

U.E.R. I.R.E.P.S. : Monsieur Albert MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. de Sciences Odontologiques : Monsieur le Dr. Roger VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Monsieur le Pr. Edmond COMBET

U.E.R. de Physique : Monsieur le Pr. Jean DELMAU

U.E.R. de Chimie-Biochimie : Monsieur le Pr. Jean HUET

U.E.R. de Sciences de la Nature : Monsieur le Pr. René GINET

U.E.R. de Sciences Physiologiques : Mademoiselle le Pr. Jeanne-Françoise WORBE

U.E.R. de Physique-Nucléaire : Monsieur le Pr. Mark GUSAKOW

I.U.T. n°1 : Monsieur le Pr. Bernard POUYET

I.U.T. n°2 : Monsieur J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE de LYON : Monsieur Guy MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mademoiselle le Pr. Geneviève COMTE-BELLOT

T H E S E

présentée à l'Université CLAUDE-BERNARD LYON I

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

soutenue par :

Brahim NACEF

- Pharmacien
- Diplômé : - d'Etudes Approfondies de Chimie organique (D.E.A.)
 - du C.E.S. de Chimie organique générale (C 2)
 - du C.E.S. de chimie organique structurale (C 4)
- Attesté d'Hygiène de l'Environnement et des Collectivités.

DERIVES CHLORONITROSES GEMINES A FONCTION

AMMONIUM QUATERNAIRE

- Synthèses et caractéristiques physicochimiques
- Premières études pharmacologiques

JURY :

M. le Professeur M. DAUDON		Président
M. le Professeur M. CARRAZ	}	Assesseurs
M. le Professeur P. CHAMBON		
M. le Professeur H. PINATEL		
P. le Professeur M. CUSSAC		

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Durant six années d'études secondaires et sept années d'études supérieures passées loin d'elle, sa seule arme contre l'épreuve de l'éloignement était son courage, sa patience et son espoir de me voir un jour revenir définitivement auprès d'elle.

Dieu a voulu qu'elle nous quitte à la veille de la réalisation de ce travail et par là même de son rêve. Que Dieu ait son âme.

Son image restera gravée dans notre mémoire.

Pour ses sacrifices, son amour, sa tendresse envers notre grande famille, je lui dédie ce modeste travail.

A MON PERE

J'avais à peine dix ans quand il m'appelait "docteur" ! Malgré son origine modeste et ses moyens limités, il a accepté tous les sacrifices, s'est privé de tout et a travaillé jour et nuit pour nous permettre à tous de nous instruire et de mener à bien et jusqu'au bout nos études.

Nous gardons en mémoire tous les moments difficiles qu'il a passés avec le soutien de notre mère dévouée : nous leur devons notre réussite.

En reconnaissance de ses sacrifices et de l'amour qu'il nous porte, je lui dédie ce modeste ouvrage. Je suis heureux d'avoir pu réaliser son rêve.

A MES FRERES ET SOEURS

Mohamed, Hédi, Youssef, Mokhtar, Amor, Jalel, Saïda, Zaïneb et Yassina

L'unité de notre famille, notre parfaite entente et notre optimisme malgré les difficultés, nous ont énormément aidé et ont été pour beaucoup dans l'aboutissement de nos entreprises et dans la réussite de chacun.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute mon affection et de mon dévouement.

A MES BELLES-SOEURS

Mekkia, Néziha, Yassina

Qu'elles soient assurées de mon attachement.

A MES NEVEUX

Chawki et Chamseddine

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

Pour l'estime et l'affection qu'ils ont toujours eues pour moi.

A MES AMIS

Mistapha, Jamel, Bouraoui, Marie-France, Taieb, Naceur, Othman
ainsi que leurs familles respectives.

Leur présence a été pour moi un grand réconfort moral
pendant les années d'études que j'ai passées loin de mon
pays et de ma famille.

Je leur dédie ce travail en témoignage de mon amitié sincère
et de ma sympathie et en reconnaissance des moments agréables
que nous avons passés en leur compagnie.

A TOUS MES AMIS QUE JE NE PEUX NOMMER

Qu'ils soient assurés de mon estime et de mon dévouement.

A MES MAITRES ET PROFESSEURS

Je leur dois tout.

A MES COLLEGUES A L'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. DAUDON

Il nous a aimablement accueilli dans son laboratoire, nous a initié à la recherche avec courage et a guidé ce travail avec beaucoup de patience.

Nous avons toujours bénéficié de ses précieux conseils, de ses encouragements et de son expérience en matière de synthèse organique.

Nous tenons à lui exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance pour la confiance qu'il nous a accordée en nous familiarisant avec l'enseignement.

Nous l'assurons de notre haute considération et de notre dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CARRAZ

Il nous a accueilli avec bienveillance à l'Institut Pasteur, et, depuis, il a montré un intérêt particulier à notre travail et à notre carrière. Nous avons admiré ses grandes qualités scientifiques, sa disponibilité et ses qualités humaines exceptionnelles.

Il a été avec Monsieur DAUDON le promoteur d'une collaboration efficace et fructueuse entre les laboratoires de Chimie organique II, de microbiologie (U.E.R. de Pharmacie Lyon) et de l'Institut Pasteur de Lyon.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance et nous le remercions vivement d'avoir bien voulu juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CHAMBON

Nous avons pu apprécier, durant nos études, sa gentillesse, ses qualités scientifiques et humaines.

Nous le remercions vivement d'avoir accepté avec amabilité de siéger dans notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre haute considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PINATEL

Nous avons trouvé en lui un homme plein de qualités et un collaborateur dévoué.

Nous avons apprécié ses initiatives et son esprit critique et constructif.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sympathie et de notre profonde reconnaissance d'avoir bien voulu juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CUSSAC

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance d'avoir accepté de siéger dans notre jury et lui souhaitons la bienvenue à l'U.E.R. des Sciences pharmaceutiques de Lyon. Que ce travail lui apporte l'assurance de notre respectueuse considération.

A TOUS LES MEMBRES DES LABORATOIRES DE CHIMIE ORGANIQUE
ET DE TOXICOLOGIE A L'U.E.R. des SCIENCES PHARMACEUTIQUES
DE LYON

*En souvenir d'années de collaboration et d'amitié.
Qu'ils trouvent ici l'assurance de notre sympathie
et de notre estime.*

*Qu'il nous soit permis enfin de remercier toutes les personnes
qui d'une quelconque façon ont contribué à la réalisation de
ce travail en particulier :*

MM. CLOPPET

GUINET

TACHON

DENOYEL

à l'Institut Pasteur de Lyon

MM. DERUAZ

DESAGE

Laboratoire de Chimie analytique (U.E.R. Pharmacie Lyon)

et Mme TRAMZAL pour la réalisation du travail de dactylographie.

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie organique II
(Professeur DAUDON)*

*L'étude pharmacologique a été faite en collaboration avec les
laboratoires de :*

- Microbiologie, Epidémiologie et Hygiène des collectivités
de l'U.E.R. des Sciences pharmaceutiques de Lyon (Professeur
M. CARRAZ)*
- de l'Institut Pasteur de Lyon (Directeur : Monsieur le
Professeur M. CARRAZ)*

*Nous remercions vivement toutes les personnes qui ont favorisé
cette collaboration efficace et qui, d'une manière ou d'une autre,
ont contribué à la réalisation de ce travail.*

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE DES DERIVES GEM CHLORO NITROSES

I - Données bibliographiques

- A - Différents procédés expérimentaux
- B - Hypothèses sur le mécanisme de la réaction d'halogénéation des oximes.
- C - Mécanisme probable

II - Partie expérimentale : Synthèse

- A - Principe de la synthèse, Schémas
- B - Données bibliographiques sur la réaction de Mannich
- C - Modes opératoires particuliers

1 - ACETONE

- 1-a) Réaction de Mannich
- 1-b) Transformation de la cétone en oxime
- 1-c) Quaternarisation de l'amine libre
- 1-d) Formation des dérivés gem chloro-nitrosés
- 1-e) Echange d'anion

2 - METHYL-4 PIPERIDONE

- 2-1) Transformation en oxime
- 2-2) Libération de l'azote de sa combinaison chlorhydrique
- 2-3) Quaternarisation de l'amine
- 2-4) Formation des dérivés gem chloronitrosés
- 2-5) Echange d'anion

3 - CYCLOHEXANONE - CYCLOPENTANONE

- 3-1) Réaction de Mannich
- 3-2) Transformation de ces cétones en oxime
- 3-3) Quaternarisation de l'amine
- 3-4) Formation des dérivés gem chloro-nitrosés
- 3-5) Echange d'anion

4 - ACETOPHENONE

- 4-a) Réaction de Mannich
- 4-b) Transformation de la cétone en oxime
- 4-c) Quaternarisation de l'amine libre
- 4-d) Formation des dérivés gem chloro-nitrosés

III - Caractéristiques spectrales en infra-rouge des précurseurs des composés gem chloronitrosés à fonction ammonium quaternaire

- 1 - Données théoriques
- 2 - Données spectrales particulières aux composés intermédiaires de la synthèse : spectres i.R.

IV - Données spectrales et analytiques communes aux composés chloronitrosés géminés

- A - Bibliographie
- B - Données expérimentales générales
- C - Spectres particuliers aux différents composés gem chloronitrosés synthétisés au cours de ce travail.

DEUXIEME PARTIE : REACTIVITE CHIMIQUE DES DERIVES GEM CHLORONITROSES

I - Partie bibliographie

- A - Réduction des dérivés chloronitrosés géminés
 - 1) Hydrogénation catalytique
 - 2) Réduction à l'aide d'hydrures
 - 3) Réduction photochimique
- B - Oxydation des dérivés gem chloronitrosés
- C - Hydrolyse
- D - Solvolysé
- E - Réactions des organométalliques sur les composés gem chloronitrosés
- F - Action de la triphénylphosphine
- G - Réactions de condensation des dérivés chloronitrosés avec les diènes conjugués . Réaction de Diels Alder.
- H - Action de HN_3
- I - Réactions de photolyse
- J - Conclusion

II - Travaux personnels

- A - Réactions de réduction
- B - Action de la triphénylphosphine
- C - Conclusion

TROISIEME PARTIE : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES - PREMIERS RESULTATS

- I - Matériel de travail - Etude de la stabilité en solution des composés chloronitrosés géminés
- II - Détermination des D.L. 50
- III - Etude de leur activité antibactérienne au biophotomètre
 - A - Principe de la méthode
 - B - Premiers résultats
- IV - Cytotoxicité des composés chloronitrosés
 - A - Quelques données bibliographiques sur les techniques utilisées au cours de ce travail
 - B - Données expérimentales, interprétation préliminaire des résultats
 - C - Prévisions d'avenir

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'addition d'halogènes (chlore ou brome) sur les oximes de cétones simples monofonctionnelles : cyclohexanone, propanone, etc... conduit à la formation de produits bleus, liquides, dont l'étude structurale entreprise par PILOTY en 1898 (1) a révélé la présence de molécules à fonction halogéno-nitrosée géminée :



X = Cl, Br

Les dérivés halogénonitrosés synthétisés depuis, liquides pour la plupart, présentent de mauvaises caractéristiques physiques, rendant leur manipulation difficile et leur conservation précaire : ils sont photosensibles, volatils et lacrymogènes.

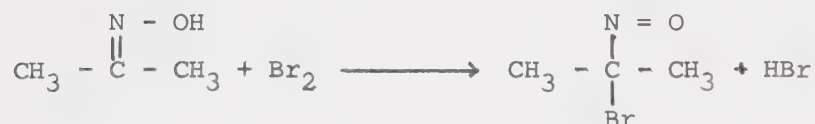
De ce fait, les études qui ont été consacrées à la fonction chloronitrosée sont sommaires et les caractéristiques physico-chimiques, analytiques et spectrales restent inconnues.

Pour ces raisons, il nous a semblé intéressant de reprendre l'étude de cette fonction, de comprendre sa réactivité chimique, rapporter les données analytiques et spectrales qui la caractérisent et essayer de définir sa toxicité et ses propriétés pharmacologiques.

Dans cet esprit, nous avons recherché une méthode de synthèse de composés chloronitrosés géminés solides, stables, présentant des caractéristiques physiques générales, propices à l'expérimentation, Ces méthodes de synthèse, les données analytiques et spectrales constitueront l'essentiel de ce travail. Celui-ci sera suivi par l'étude de leur comportement chimique vis-à-vis des réactifs de réduction et de la triphénylphosphine, et, enfin, complété par les premiers résultats de l'étude pharmacologique, consacrée à ces composés.

HISTORIQUE

La fonction chloronitrosée, bien que découverte en 1887 par MOHLAU et HOFFMANN (2), son obtention à l'état pur et la définition de sa structure géminée n'ont pu être réalisées qu'en 1898 grâce à PILOTY (1) :



Depuis, cette réaction de PILOTY a fait l'objet de nombreuses investigations afin d'en comprendre le mécanisme et d'étudier la possibilité de l'étendre aux différentes classes d'oximes : aliphatiques, cycliques, hétérocycliques, et aromatiques. C'est ainsi que plusieurs mécanismes ont été proposés : PAOLINI (1931), MULLER (1955), KOSINSKI (1964), et qu'une série de divers composés gem halogénonitrosés a été synthétisée par : RHEINBOLDT (1925 - 1928), IFLAND, MULLER, METZGER (1953 - 1957), et KOSINSKI (1964). Parallèlement, quelques aspects de la réactivité chimique et photochimique de la fonction chloronitrosée ont été étudiés par : ASTON (1935), OHNO (1965), METZGER et MEIER (1970), DIEKMANN et LUTTKE (1972), PFAB (1976)...

Nous verrons que les différents procédés suivis par les auteurs pour réaliser la synthèse des dérivés chloronitrosés ont fait intervenir divers agents d'halogénéation : Cl_2 , Br_2 , hypochlorites alcalins, halogénamides, etc... mais que le procédé le plus avantageux était l'halogénéation directe de l'oxime par le chlore gazeux (3).

P R E M I E R E P A R T I E

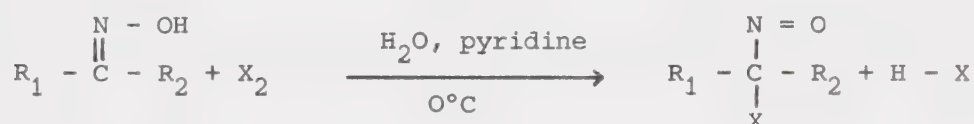
S Y N T H E S E D E S D E R I V E S G E M C H L O R O N I T R O S E S

I - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES:

A - DIFFERENTS PROCEDES EXPERIMENTAUX

Les variations de ces procédés portent, selon les auteurs, sur les réactifs (oximes, agents d'halogénéation...), les solvants de réaction, les conditions de basicité ou d'acidité du milieu réactionnel ou encore sur la conduite même de la synthèse (ordre d'addition des réactifs ou la température à laquelle se déroule la réaction).

PILOTY (1) (4) fait réagir du chlore gazeux ou du brome sur les oximes de cétones simples : acétone, butanone... en milieu aqueux et en présence de pyridine. La température du milieu réactionnel est maintenue autour de 0°C. La séparation de la phase organique, bleue, non miscible à l'eau, réalisée à l'aide d'une ampoule à décanter, et la purification du produit par distillation à pression réduite, conduisent aux dérivés halogénonitrosés correspondant aux oximes de départ avec un rendement de 40 à 60 % (cf tableau 1).

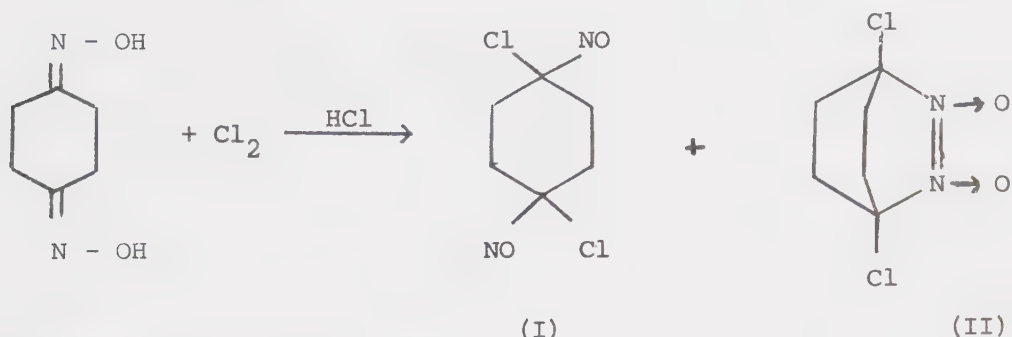


X₂ = Agent d'halogénéation.

Tableau 1

R ₁	R ₂	X ₂	Conditions expérimentales	Produits obtenus	Rendement	P.E.
CH ₃	CH ₃	Br ₂	Eau + pyridine	Bromo-2,Nitroso-2 propane	39 %	-
CH ₃	C ₂ H ₅	Br ₂	Eau + pyridine	Bromo-2,Nitroso-2 butane	40 %	35°/50 mm Hg
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br ₂	Eau + pyridine	Bromo-3, Nitroso-3 pentane	55 %	49°/17 mm Hg
CH ₃) ₃ C	CH ₃	Br ₂	Eau + pyridine	Bromo-3, Nitroso-3 diméthyl-2-2 butane	50 %	-

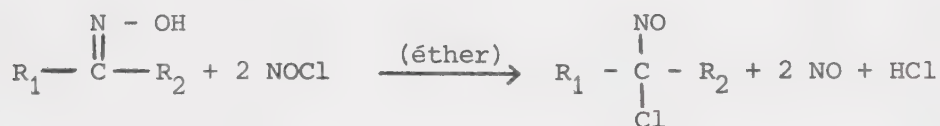
Par ailleurs, l'addition du chlore sur la dioxime de la cyclohexane dione 1-4 conduit selon PILOTY (5) à un mélange de dichloro-1-4 dinitroso 1-4 cyclohexane (trans) (I) et de dichloro 1-4 diazabicyclo (2,2,2) 2-3 octène-2 dioxyde 2-3 (II) :



(I) Rendement : 65 % ; PF = 108°5

(II) Rendement : 10 % ; PF = 160 - 165°

REINBOLDT et DEWALD (6) (7) (8) prennent comme agent d'halogénéation le chlorure de nitrosyle (ClNO) qu'ils font réagir avec une solution étherée de cétoximes ou d'aldoximes . La température du milieu réactionnel est maintenue à 0°C . Une série de dérivés chloronitrosés a été synthétisée par ce procédé (voir tableau 2) et le schéma proposé par RHEINBOLDT pour cette réaction est dans le cas des cétoximes :



Le rendement de la réaction varie entre 36 et 70 % .

L'action du chlorure de nitrosyle sur les aldoximes aliphatiques conduit aux dérivés chloronitrosés géminés stables à l'état de dimères (voir tableau 2) :

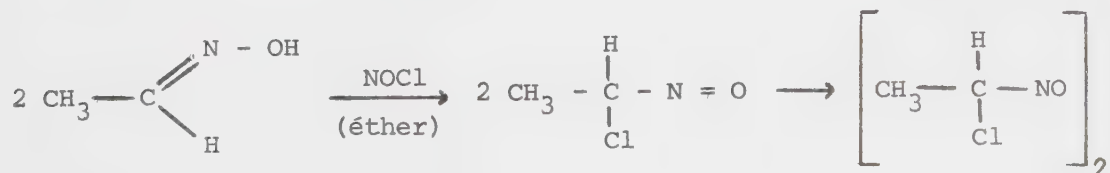
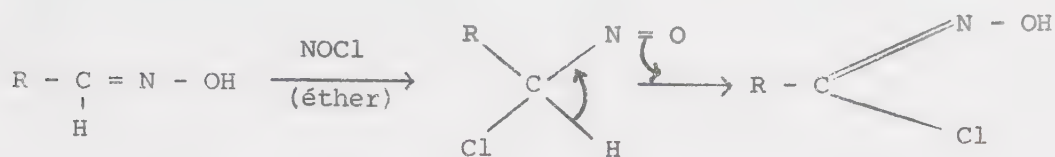


TABLEAU 2

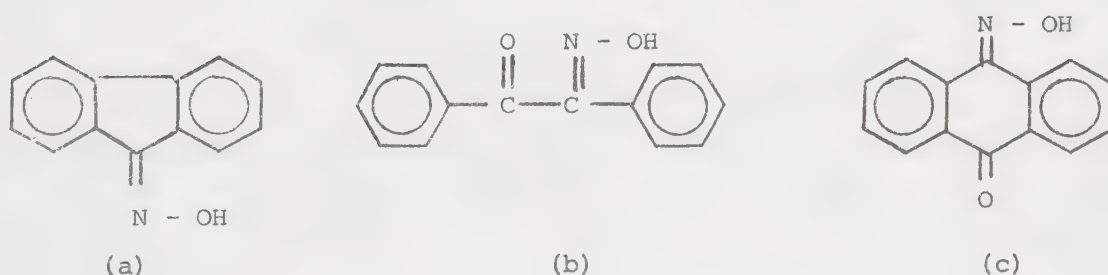
R ₁	R ₂	Composés chloronitrosés obtenus	Rt	P.E.
CH ₃	CH ₃	Chloro-2, nitroso-2 propane	-	70°/160 mm Hg
CH ₃	C ₂ H ₅	Chloro-2, nitroso-2 butane	-	24°/22 mm Hg
CH ₃	Iso C ₃ H ₇	Chloro-2, nitroso-2, méthyl-3 butane	-	31°/26 mm Hg
CH ₃	n-C ₉ H ₁₉	Chloro-2, nitroso-2, undécane	63 %	84°/ 3 mm Hg
CH ₃	Ø-CH ₂	Chloro-2, nitroso-2, phényl-1 propane	-	65°/ 4 mm Hg
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Chloro-3, nitroso-3, pentane	36 %	32°/20 mm Hg
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	Chloro-3, nitroso-3, hexane	48 %	46°/17 mm Hg
Ø-CH ₂	Ø-CH ₂	Chloro-2, nitroso-2, diphényl 1-3 propane	69 %	-
Cyclohexanone oxime		Chloro-1, nitroso-1 cyclohexane	60 %	52°/12 mm Hg
				FUSION
H	C ₂ H ₅	Bis (chloro-1, nitroso-1 propane)	-	56-57°C
H	n-C ₃ H ₇	Bis (chloro-1, nitroso-1 butane)	-	41-42°C
H	CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	Bis (chloro-1, nitroso-1, méthyl-2 butane)	-	36-38°C
H	n-C ₆ H ₁₃	Bis (chloro-1, nitroso-1, heptane)	-	43°C
H	n-C ₇ H ₁₅	Bis (chloro-1, nitroso-1 octane)	-	42°C
H	n-C ₈ H ₁₇	Bis (chloro-1, nitroso-1 nonane)	-	50-51°C
H	n-C ₉ H ₁₉	Bis (chloro-1, nitroso-1 décane)	-	62°C
H	n-C ₁₁ H ₂₃	Bis (chloro-1, nitroso-1 dodécane)	-	63°C

A l'état de monomères, les composés chloronitrosés aliphatiques primaires, s'isomérisent pour conduire enfin au chlorure de l'acide hydroxamique correspondant (III) suivant le schéma réactionnel proposé par RHEINBOLDT.



(III)

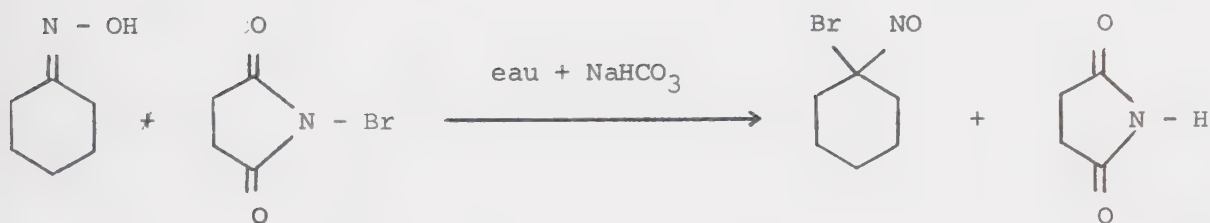
Toutes les oximes ne sont pas transformées par ce procédé en dérivés gem chloronitrosés (8) (9). Ainsi la benzophénone oxime, l'acétophénone oxime, la diacétylmonoxime, la diacétyl dioxime, la fluorénone oxime (a), la benzyl monoxime (b), ou encore la phénanthrénequinone monoxime (c) ne donnent pas les dérivés chloronitrosés correspondants par action du chlorure de nitrosyle.



ASTON (10) a synthétisé le bromo-2, nitroso-2 propane en faisant réagir soit le Br₂ soit le chlore gazeux sur une solution aqueuse de la propanone oxime en présence d'acétate de sodium. La température est là aussi maintenue autour de 0°C.

Les rendements de ces réactions sont de l'ordre de 60 % .

Quant à IFLAND (11) (12), il a utilisé la N-bromo-succinimide qu'il fait réagir essentiellement sur les oximes de cétones cycliques dans un milieu aqueux et en présence de carbonate de sodium. Il extrait le dérivé bromonitrosé à l'éther de pétrole et le purifie par distillation sous pression réduite (voir tableau 3)



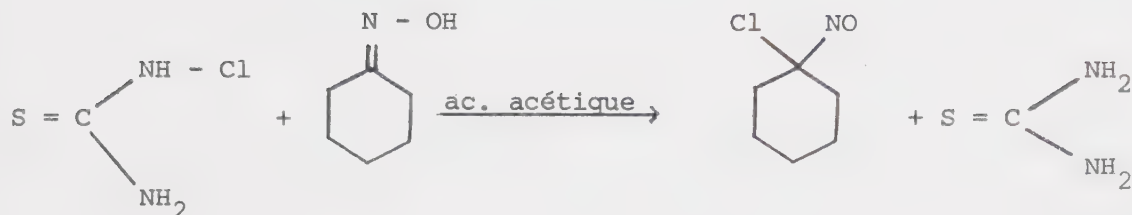
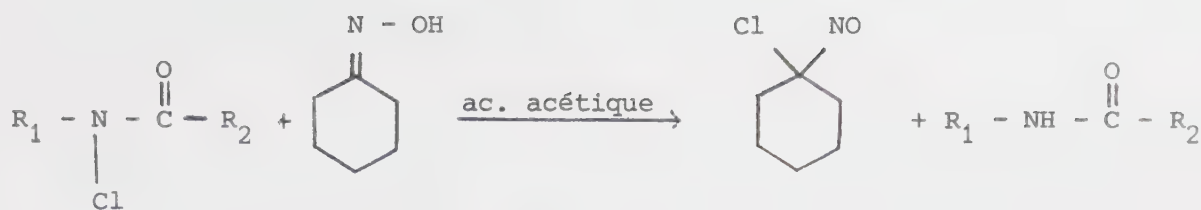
Le rendement de cette réaction varie entre 40 et 80 %

Les auteurs utilisent un excès de N.B.S. par rapport à la quantité d'oxime dans le but d'améliorer le rendement en gem bromonitrosé (2 moles de NBS pour 1 mole d'oxime).

Dans le même ordre d'idées, WICHTERLE (13) utilise d'autres halogénamides , tels que la N-chloracétamide, la chloramine T, la N-chlorocaprolactame ou la N-chlorothiourée :

TABLEAU 3		
Oximes de départ	Composés bromonitrosés obtenus	Rendement [⊗]
cyclobutanone oxime	Bromo-1 nitroso-1 cyclobutane	69 %
cyclopentanone oxime	Bromo-1, nitroso-1 cyclopentane	72 %
cyclohexanone oxime	Bromo-1, nitroso-1 cyclohexane	63 %
méthyl-2 cyclohexanone oxime	Bromo-1, nitroso-1, méthyl-2 cyclohexane	44 %
méthyl-4 cyclohexanone oxime	Bromo-1, nitroso-1, méthyl-4 cyclohexane	42 %
cycloheptanone oxime	Bromo-1, nitroso-1 heptane	38 %

⊗ Les rendements sont calculés à partir de la quantité de dérivé gem chloronitré obtenue par oxydation en milieu nitrique des composés gem bromonitrosés correspondants.



L'expérience a montré que la réaction avec la N-chlorothiourée conduit à de meilleurs résultats.

MULLER et ses collaborateurs (14) (15) ont essayé de simplifier la réaction de PILOTY en utilisant le chlore comme agent d'halogénéation et l'éther comme solvant de la réaction. Ils ont pu, par ce procédé, synthétiser une série de composés chloronitrosés avec de meilleurs rendements : (voir tableau 4).

Oximes de départ	Composés chloronitrosés obtenus	Rt	P.E.
Cyclopentanone oxime	Chloro-1 nitroso-1 cyclopentane	77 %	47°C/27 mm Hg
Cyclohexanone oxime	Chloro-1 nitroso-1 cyclohexane	83 %	51°C/12 mm Hg
Cycloheptanone oxime	Chloro-1 nitroso-1 cycloheptane	90 %	56°C/ 4 mm Hg
Heptanone oxime-4	Chloro-4 nitroso-4 heptane	82 %	58°C/15 mm Hg
Cyclooctanone oxime	Chloro-1, nitroso-1 cyclooctane	71 %	55°C/0,8 mm Hg

TABEAU 4

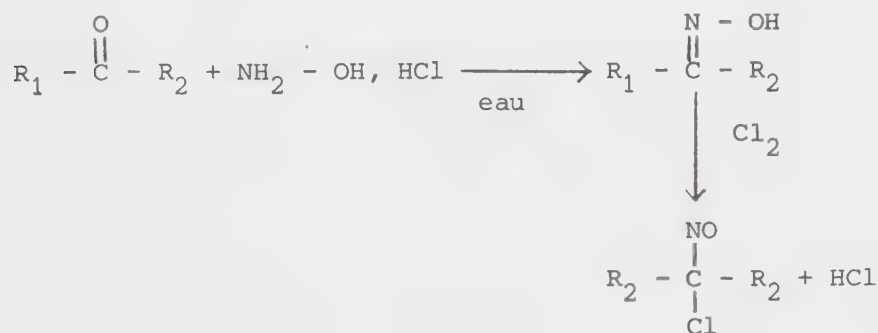
Plus tard KOSINSKY (16) propose un nouveau procédé opératoire, simplifié, pour synthétiser les composés chloronitrosés géminés, en éliminant l'influence du solvant et celle des réactifs alcalins ou acides.

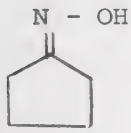
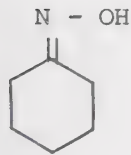
Ainsi il fait réagir le chlore gazeux sur l'oxime à l'état pur (liquide ou cristallin). La réaction étant exothermique, un bain d'eau et de glace est utilisé pour éviter la surchauffe du produit.

Le rendement de la réaction est supérieur à celui habituellement obtenu par d'autres procédés : 98 %

Le contrôle de la température étant difficile dans ces conditions, KOSINSKY pense qu'il n'est pas nécessaire d'isoler l'oxime au préalable et fait réagir le chlore directement sur la solution aqueuse de l'oxime et ainsi la température sera uniforme au sein de la solution et on évite par là même, la surchauffe du milieu réactionnel.

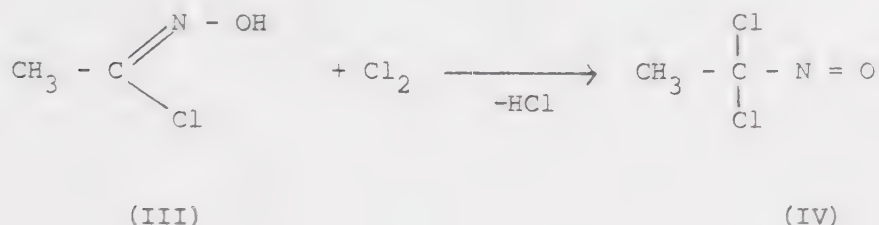
Une série de dérivés chloronitrosés a été synthétisée par ce procédé et nous verrons que les rendements sont très satisfaisants (tableau 5)



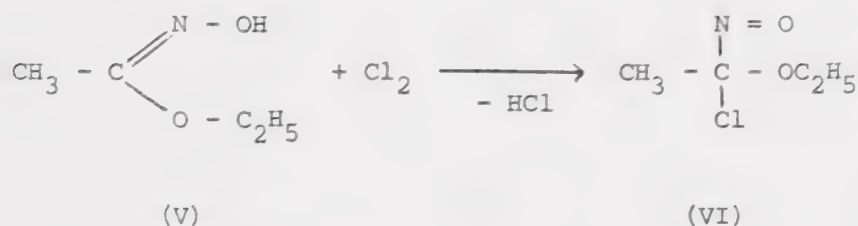
R ₁	R ₂	Composés chloronitrosés obtenus	Rt	P.E.
CH ₃	CH ₃	Chloro-2, nitroso-2 propane	97 %	70°/760 mm Hg
CH ₃	C ₂ H ₅	Chloro-2, nitroso-2 butane	96 %	34°/ 60 mm Hg
CH ₃	nC ₃ H ₇	Chloro-2, nitroso-2, pentane	97 %	32°/23 mm Hg
CH ₃	iC ₄ H ₉	Chloro-2, nitroso-2, méthyl-4 pentane	85 %	42°/ 18 mm Hg
CH ₃	tC ₄ H ₉	Chloro-2, nitroso-2, diméthyl-3-3 butane	62 %	F : 112 °
CH ₃	nC ₆ H ₁₃	Chloro-2, nitroso-2, octane	85 %	75°/ 10 mm Hg
nC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	Chloro-4, nitroso-4 heptane	99 %	56°/14 mm Hg
iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	Chloro-5, nitroso-5 nonane	98 %	66°/ 10 mm Hg
CH ₃	nC ₅ H ₁₁	Chloro-2, nitroso-2 heptane	70 %	37°/ 4 mm Hg
nC ₅ H ₁₁	nC ₅ H ₁₁	Chloro-6, nitroso-6 undécane	48 %	94°/ 9 mm Hg
		Chloro-1, nitroso-1 cyclopentane	82 %	33°/13 mm Hg
		Chloro-1, nitroso-1 cyclohexane	98 %	52°/13 mm Hg

TABEAU 5

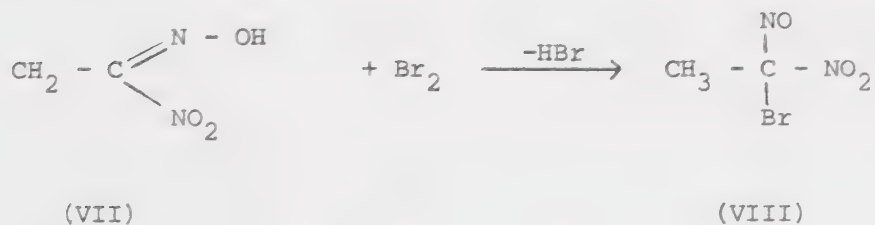
Enfin, la synthèse de quelques dérivés halogénonitrosés de structure particulière a été rapportée dans la littérature . Ainsi PILOTY (17) a obtenu le dichloro-1-1, nitroso-1 éthane (IV) en faisant réagir le chlore gazeux sur le chlorure de l'acide hydroxamique (III) :



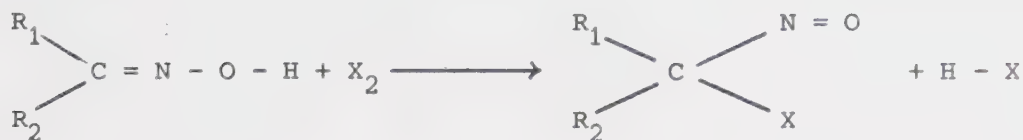
HOUBEN et SCHMIDT (18) ont synthétisé le chloro-1 nitroso-1, éthoxy-1 éthane (VI) en faisant réagir le chlore gazeux sur l'ester éthylique de l'acide acéthydroxamique (V)



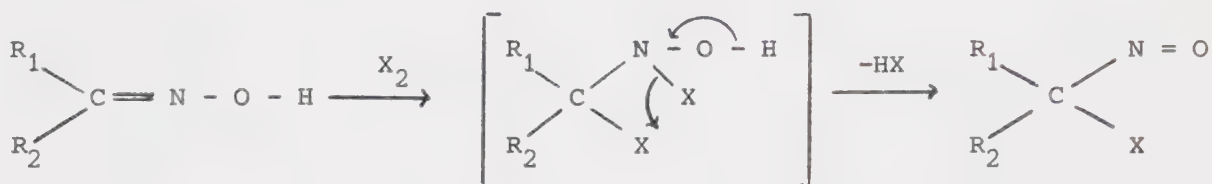
GRAUL et HANTZSCH (19) ont fait réagir du brome sur l'α nitro acétaldoxime (VII) pour obtenir le bromo-1 nitroso-1 nitro-1 éthane (VIII) :



B - HYPOTHESES SUR LE MECANISME DE LA REACTION D'HALOGENATION DES OXIMES



En 1931, PAOLINI (20) (21) supposait une addition de l'halogène X_2 sur la double liaison, $>C = N -$ suivie d'une élimination de HX :



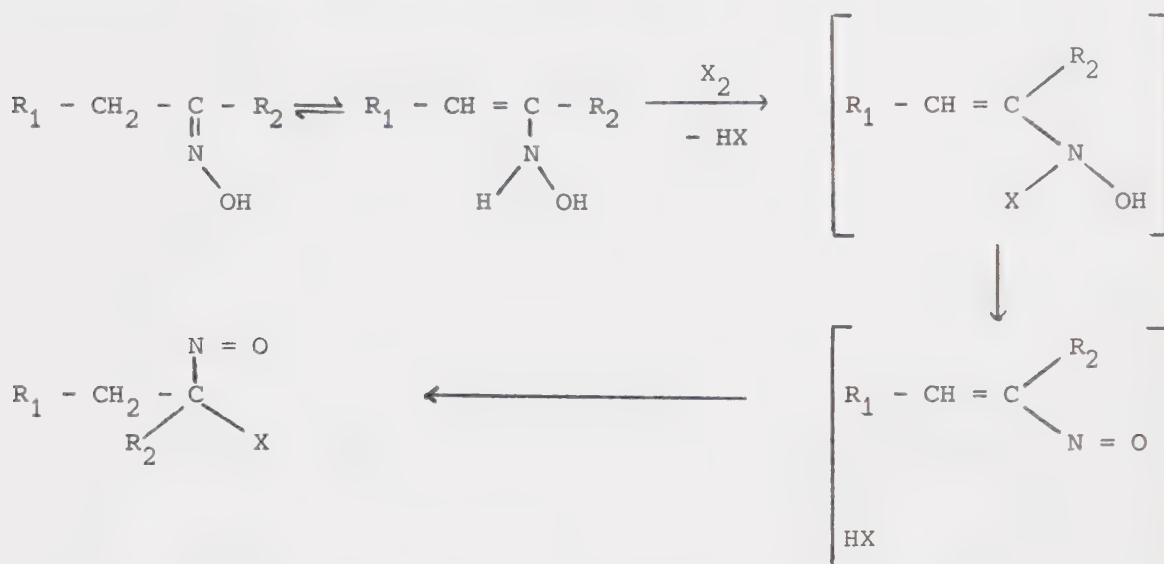
En 1955, MULLER (22) tenant compte des deux formes tautomères des oximes :



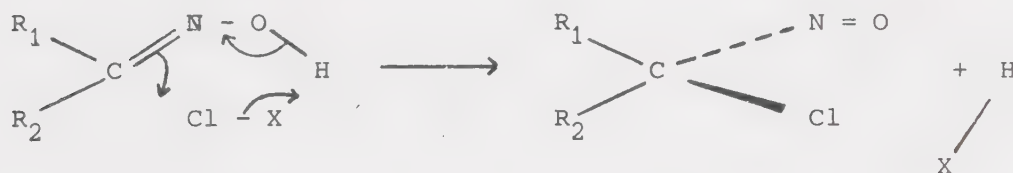
pensait qu'il se produit une substitution de l'hydrogène par un halogène:



En 1964, KOSINSKY (23) dans une étude générale portant sur une série d'oximes appartenant aux différentes classes chimiques, estime que le mécanisme proposé par PAOLINI ou MULLER n'expliquait pas à lui seul tous les phénomènes observés en particulier l'absence de réaction avec les oximes des cétones aromatiques ou encore de la fenchone. Il conclut la nécessité d'avoir un hydrogène en α de la double liaison $C = N$ et propose le mécanisme suivant :



Plus tard, en 1972, DIEKMANN et LUTTKE (24) dans une étude cinétique de la transformation oxime $\longrightarrow$ dérivé chloronitrosé, proposent un mécanisme réversible où il y a passage par un état de transition à six centres :



X = - Cl

- O - alkyl

- NH - $\underset{\substack{\parallel \\ O}}{C}$ - R

- NCl - $\underset{\substack{\parallel \\ O}}{C}$ - OR

C- Mécanisme probable

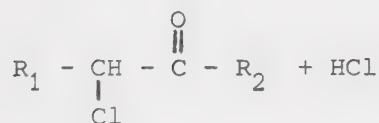
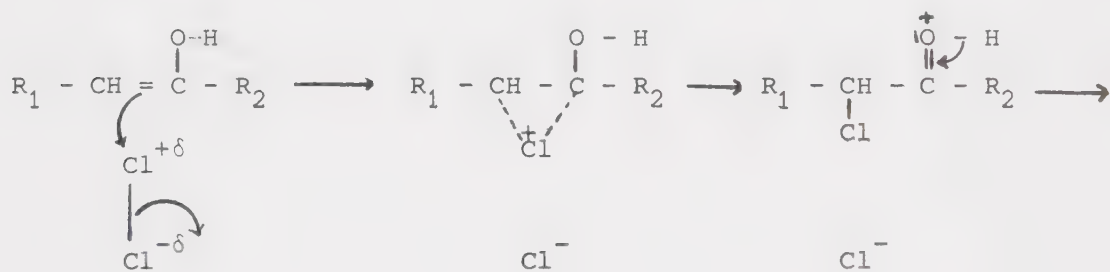
Une hypothèse sur le mécanisme de la réaction d'halogénéation de l'oxime et sa transformation en dérivé chloronitrosé peut raisonnablement être proposée par analogie avec le mécanisme d' α halogénéation des cétones actuellement bien connu (62). Il est établi que ce mécanisme fait intervenir la forme énolique (II) de la cétone (I).



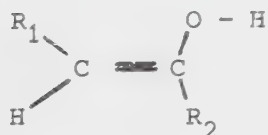
I

II

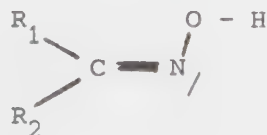
Les réactifs électrophiles, les halogènes en particulier, réagissent par addition sur la double liaison selon la séquence suivante :



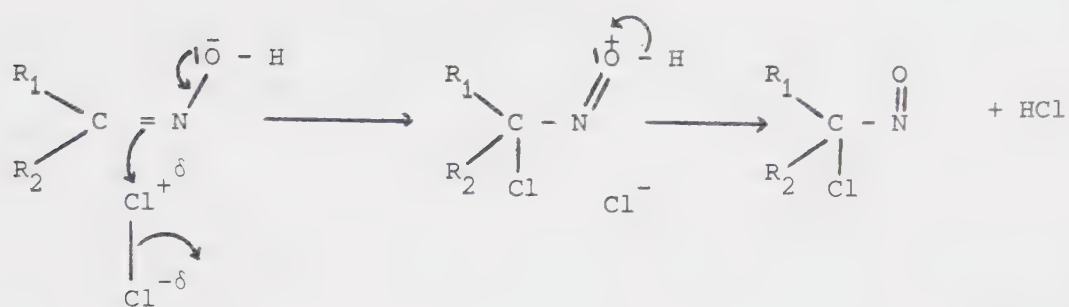
La structure de la fonction oxime peut être parfaitement comparée avec la forme énolique précédemment décrite :



et



On peut donc logiquement émettre l'hypothèse que l'halogénéation de l'oxime s'effectue par un mécanisme très voisin :



II - PARTIE EXPERIMENTALE

A - PRINCIPE DE LA SYNTHÈSE*

L'étude bibliographique que nous avons faite, montre que les dérivés gem chloronitrosés synthétisés jusqu'alors, sont liquides, donc peu stables, volatils, lacrymogènes et de manipulation difficile.

Nous avons orienté notre travail vers la synthèse de molécules bifonctionnelles (chloronitrosée et ammonium quaternaire) qui sont solides, cristallisés et par conséquent ne présentent pas les inconvénients déjà rencontrés avec les dérivés gem chloronitrosés liquides.

Le principe général de cette synthèse est résumé dans le tableau 6 (page 23).

1) Il consiste à fonctionnaliser dans un premier temps la cétone de départ en faisant une aminométhylation en α du carbonyle ; c'est la réaction de Mannich

Les cétones utilisées au départ ont été choisies dans la série aliphatique : acétone .

Alicyclique : cyclopentanone, cyclohexanone

Aromatique : acétophénone

Hétérocyclique : Méthyl-4 pipéridone.

Ces réactions de Mannich ont fait intervenir les amines suivantes : chlorhydrate de Diméthylamine et chlorhydrate de diéthylamine.

2) La base de Mannich obtenue est transformée en oxime par action du chlorhydrate d'hydroxylamine.

On libère l'amine de sa combinaison chlorhydrique à l'aide d'une quantité équivalente de potasse méthanolique.

* Les méthodes de synthèse ont fait l'objet d'une publication dans "Synthetic communication", 1977.

3) On procède ensuite à la quaternarisation de l'amine au moyen de différents agents alcoylants

- le chlorure de benzyle,
- le chlorure de paranitrobenzyle,
- le chlorure d'allyle,
- le fluorosulfonate de méthyle (Magic Methyl)

4) Enfin, l'halogénéation des oximes ammoniums quaternaires a été réalisée proprement au moyen de l'hypochlorite de tertiobutyle au sein du méthanol à basse température (de - 40°C à - 10°C).

L'instabilité à température ambiante et le grand pouvoir oxydant de l'hypochlorite de tertiobutyle ont fait que ce produit n'est pas commercialisé et nous avons été amené à le synthétiser au laboratoire (25) par le procédé suivant :

200 ml d'hypochlorite de sodium commercial* sont placés avec 300 g de glace pilée dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant. Plonger le ballon dans un bain de glace plus sel de telle sorte que la température à l'intérieur de la solution reste autour de - 5°C.

A cette solution introduire très doucement par une ampoule à brome, un mélange de 37 ml de tertiobutanol soit 0,39 mole et 25 ml d'acide acétique, soit 0,43 mole.

Laisser agiter le mélange pendant 20 mn. L'hypochlorite de tertio-butyle se sépare à la surface de la solution : huile jaune limpide que l'on sépare dans une ampoule à décanter. Maintenant toujours la température autour de 0°C et en manipulant à l'obscurité, laver l'hypochlorite de tertiobutyle avec 50 ml de carbonate de sodium à 10 % , puis avec 50 ml d'eau. Laver ensuite avec 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et sécher sur chlorure de calcium.

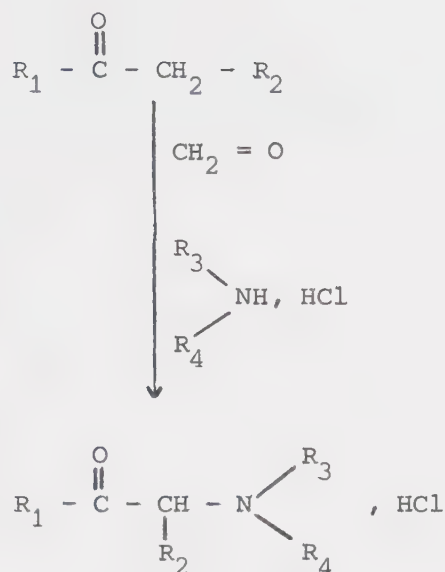
Le rendement de la réaction est de 90 % . Le produit obtenu est conservé à l'obscurité et à - 20°C.

* Eau de javel commerciale à usage domestique.

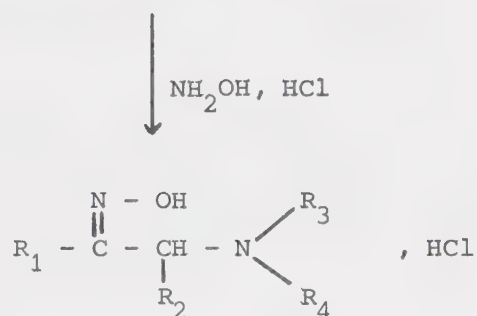
TABLEAU 6

SCHEMA REACTIONNEL DE PRINCIPE

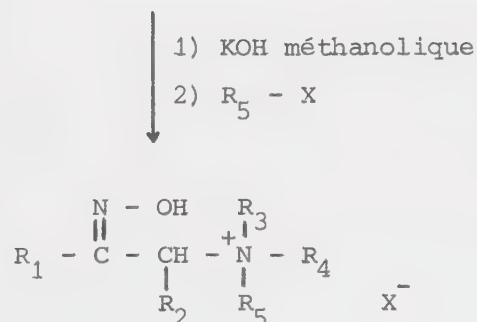
1) Réaction de
Mannich



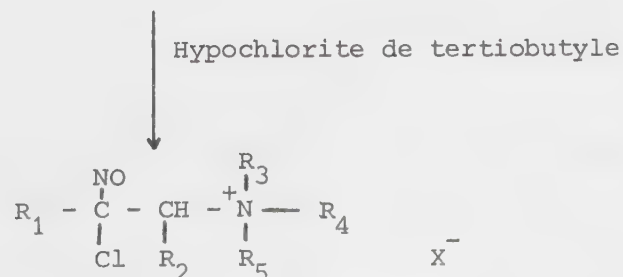
2) Oximation



3) Quaternisation
de l'oxime



4) Halogénéation
de l'oxime



Dans ces conditions l'hypochlorite de tertiobutyle se conserve assez bien et permet de chlorer de façon très propre les oximes pour donner les dérivés gem chloronitrosés correspondants . Son utilisation dans ces réactions d'halogénéation présente plusieurs avantages :

- les réactions sont faciles à réaliser et sont instantanées,
- on peut effectuer des réactions stoechiométriques donc complètes (cela est difficile avec le chlore gazeux),
- le seul sous-produit de la réaction est le tertiobutanol, éliminé lors de l'évaporation du solvant ou le lavage du produit chloronitrosé cristallisé.

Caractéristiques physiques de l'hypochlorite de tertiobutyle :

PM = 108

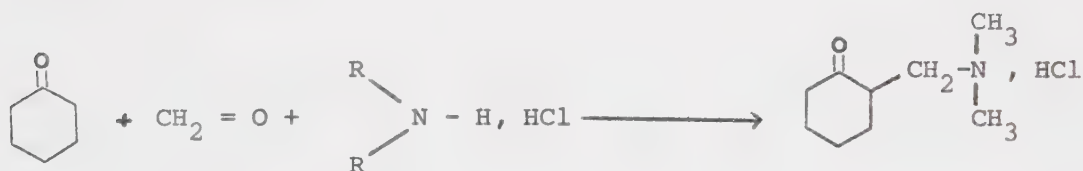
d = 0,91

PE = 78°C

B - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA REACTION DE MANNICH

La réaction de Mannich est une réaction de condensation entre une amine (primaire ou secondaire) généralement à l'état de chlorhydrate, le formaldéhyde et les composés à hydrogène mobile en particulier les cétones .

Exemple :

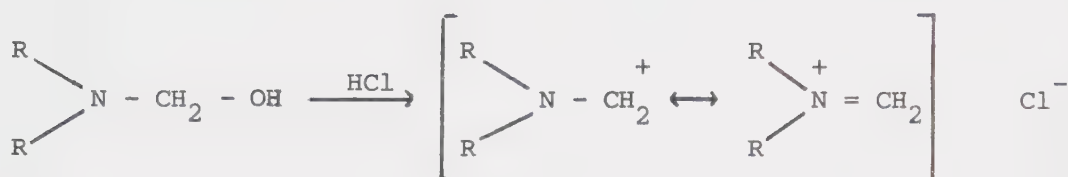


Deux mécanismes ont été proposés dans la littérature .

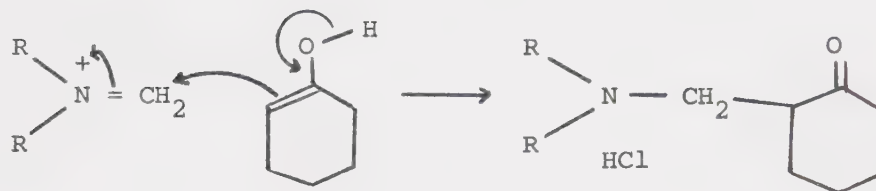
BRUSON et BUTLER d'une part (26), ZIEF et MASON, d'autre part, pensent que l'addition de l'amine sur le fomaldéhyde constitue la première étape de la réaction :



Il y aurait dans ce cas addition du dialkylaminoalcool sur la cétone sous sa forme énolique:



et



Par contre BODENDORF et KORALEWSKI (27) supposent qu'il y a d'abord condensation du formaldéhyde avec la cétone.

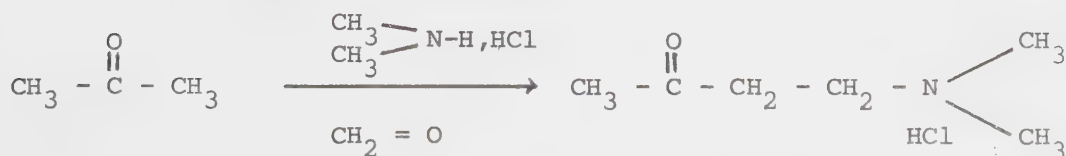


et l'addition de l'amine sur le cétoalcool précédent interviendrait dans un deuxième temps.

C - MODES OPERATOIRES PARTICULIERS

1 - Acétone : Tableaux 7 et 7 bis (pages 29 et 30)

1-a) Réaction de Mannich (28)

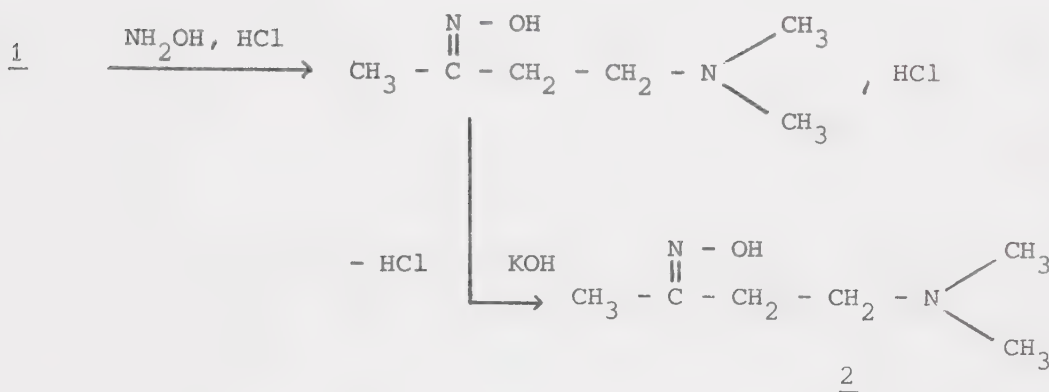


Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, mettre (0,8 mole) de chlorhydrate de diméthylamine, (1,13 mole) de paraformaldéhyde, (4,1 moles) d'acétone, 30 ml de méthanol et 0,2 ml de HCl concentré.

Chauffer le mélange pendant 12 heures au bain-marie, évaporer ensuite l'acétone en excès et recueillir sur bûchner la base de Mannich correspondante sous forme de chlorhydrate, solide blanc. Recristalliser dans du THF et conserver sur P₂O₅ sous vide.

Rendement de la réaction = 82 %

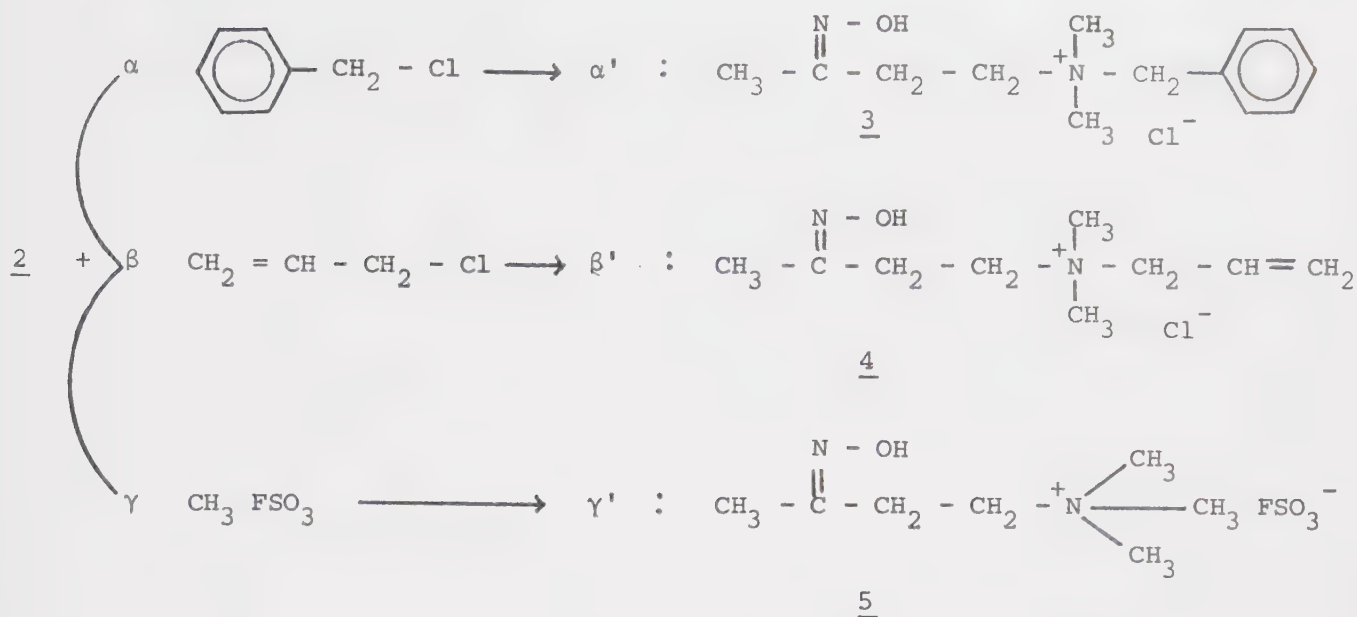
1-b) Transformation de la cétone 1 en oxime



Dissoudre à chaud (0,35 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 150 cc de méthanol. Ajouter doucement (0,3 mole) de cétone sous forme chlorhydrate et chauffer le mélange 10 minutes (réaction à dinitrophénylhydrazine négative). Evaporer ensuite le méthanol et recueillir l'oxime chlorhydrate, solide blanc que l'on lave par 100 cc d'acétone et filtre sur bûchner. Libérer l'oxime base de son chlorhydrate par une quantité équivalente de KOH méthanolique. On obtient l'oxime base liquide (2) après évaporation du solvant sous pression réduite.

Le rendement est de 78 %

1-c) Quaternarisation de l'amine libre avec le chlorure de benzyle,
le chlorure d'allyle , le fluorosulfonate de méthyle



α , β) : A une solution chloroformique contenant 0,1 mole d'oxime base, on ajoute 0,1 mole de chlorure de benzyle ou de chlorure d'allyle. Après 8 à 10 heures à température ambiante, l'oxime à l'état d'ammonium quaternaire cristallise dans le chloroforme. Filtrer sur büchner, laver les cristaux avec du CHCl_3 puis de l'éther. Sécher sur P_2O_5 .

Rendement : 90 à 98 % .

γ) ; La quaternarisation de l'amine par le fluorosulfonate de méthyle (Magic Methyl) est plus rapide et est effectuée à très basse température car la réaction est énergique.

0,1 mole d'oxime base est dissoute dans 100 cc de chloroforme anhydre. Ajouter doucement et en refroidissant le ballon à -40°C dans le bain cryogénique, 11,4 g (ou 8,1 ml) de fluorosulfonate de méthyle ; CH_3FSO_3 . Un précipité blanc apparaît immédiatement par agitation ; filtrer sur büchner, laver avec du chloroforme puis avec de l'éther anhydre. Sécher sur P_2O_5 .

Rendement de la réaction : 96 % .

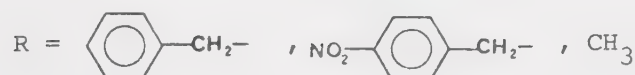
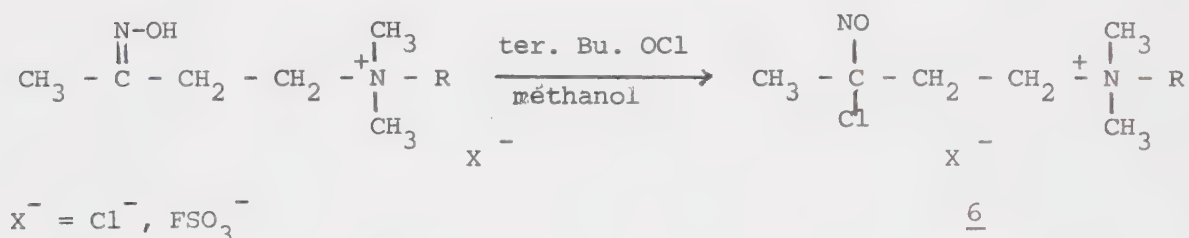
1-d) Formation du dérivé chloronitrosé géminé correspondant

O,1 mole d'oxime à l'état d'ammonium quaternaire est dissoute dans 100 cc de méthanol absolu. Refroidir la solution à - 40°C dans le bain cryogénique, puis ajouter une quantité stoechiométrique d'hypochlorite de tertibutyle soit 12,5 ml . La solution prend une teinte verte et vire immédiatement au bleu.

Evaporer à sec le méthanol et entraîner le produit bleu cristallisé par l'acétone ou de l'éther. Filtrer sur büchner et conserver sur P₂O₅ à l'abri de la lumière. Une meilleure cristallisation et une meilleure stabilité des produits chloronitrosés sont obtenues en effectuant un échange d'anion : Cl⁻/BF₄⁻ .

1-e) Echange d'anion

A la solution bleue, méthanolique, contenant O,1 mole de chloronitrosé, ajouter O,15 mole d'acide tétrafluoborique (à 35 % dans l'eau). L'échange d'anion Cl⁻/BF₄⁻ se manifeste par l'apparition d'une belle cristallisation de plus en plus abondante. Filtrer sur büchner et conserver les cristaux au sec et à l'abri de la lumière.

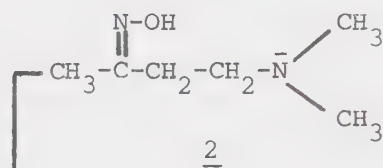
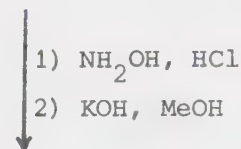
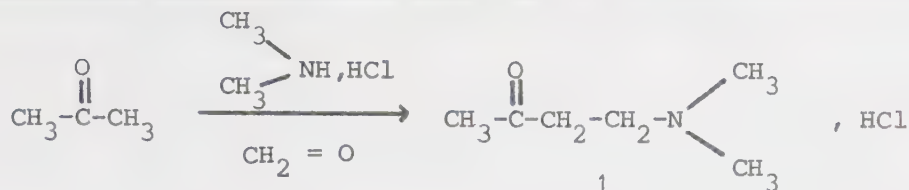


Voir tableau 7

L'addition de HBF₄ sur les dérivés chloronitrosés 6 permet d'échanger X⁻ par BF₄⁻ .

La réaction de Mannich a été également réalisée avec l'acétone, le formol et le chlorhydrate de diéthylamine et les produits obtenus sont reportés dans le tableau 7 bis.

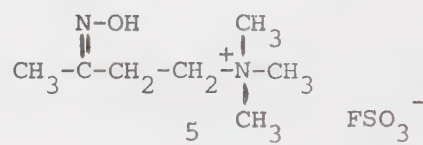
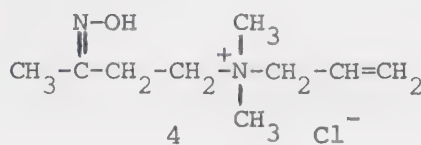
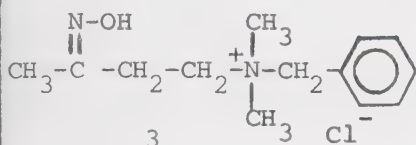
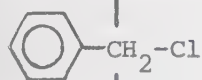
TABLEAU 7



α

β

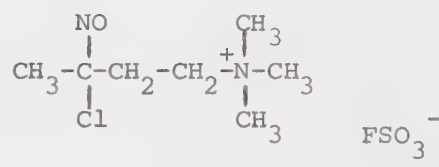
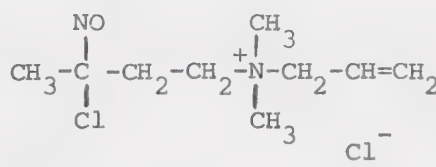
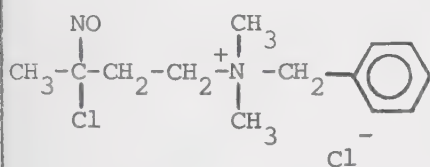
γ



ter.bu.OCl

ter.bu.OCl

ter.bu.OCl



6 a

6 b

6 c

HBF_4

HBF_4

HBF_4

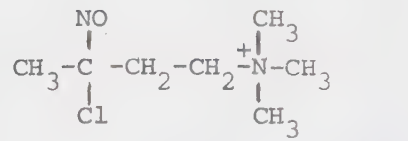
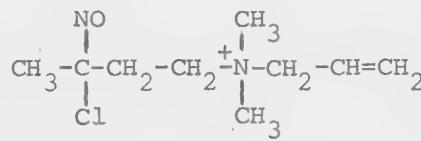
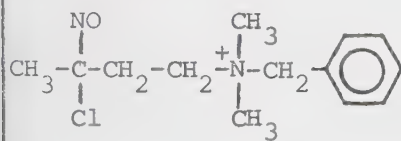
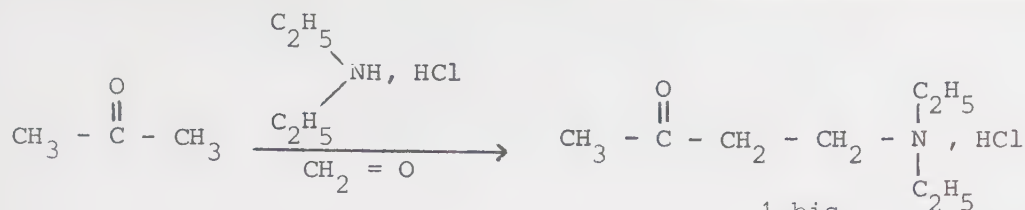


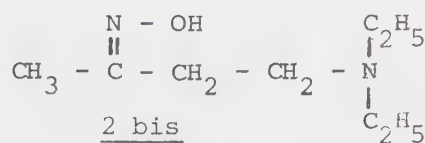
TABLEAU 7 bis



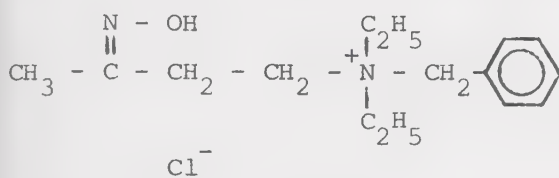
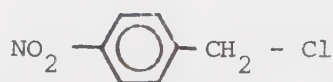
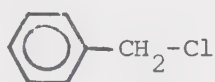
1 bis

1) $\text{NH}_2\text{OH}, \text{HCl}$

2) KOH, MeOH

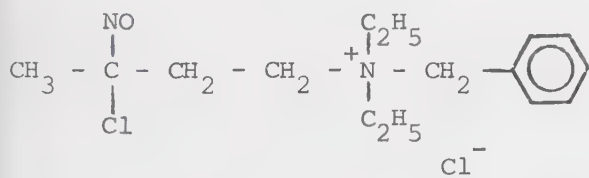


2 bis



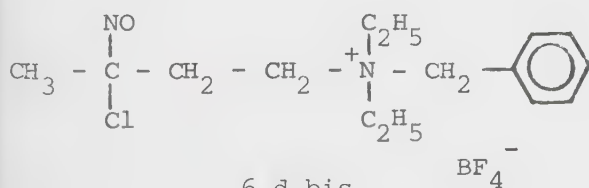
3 bis

ter.bu OCl

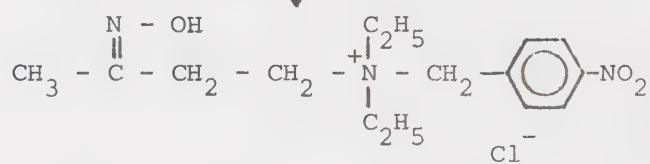


6 a bis

HBF_4

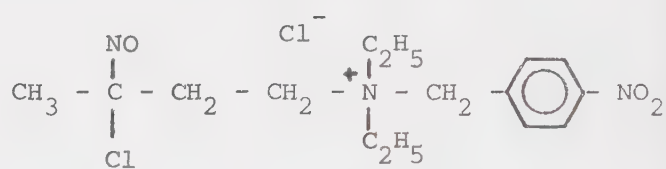


6 d bis



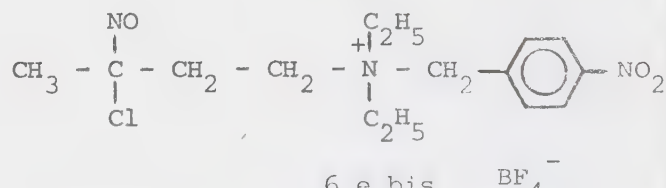
4 bis

ter.bu OCl



6 b bis

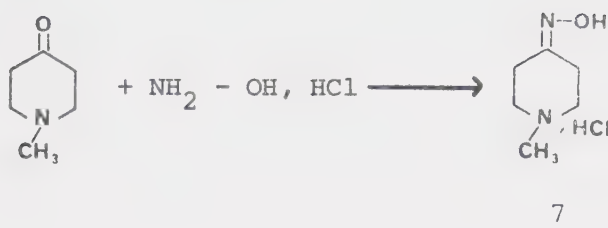
HBF_4



6 e bis

2 - Méthyl-4 pipéridone : Tableau 8

2-1) Transformation en oxime



40 g ($\approx$ 0,5 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine sont dissous à chaud dans 200 cc de méthanol. Quand toute l'hydroxylamine est dissoute, arrêter le chauffage et verser doucement une quantité stoechiométrique de méthyl-4 pipéridone soit 59 ml = 57,8 g (d = 0,98) La réaction est exothermique, laisser la réaction évoluer pendant 30 mn au cours desquelles il apparaît un précipité blanc abondant qu'il suffit de filtrer sur büchner. Laver ces cristaux de chlorhydrate de méthyl-4 piperidone oxime avec de l'éther anhydre. Conserver sur P₂O₅ .

Le rendement est de 86 % .

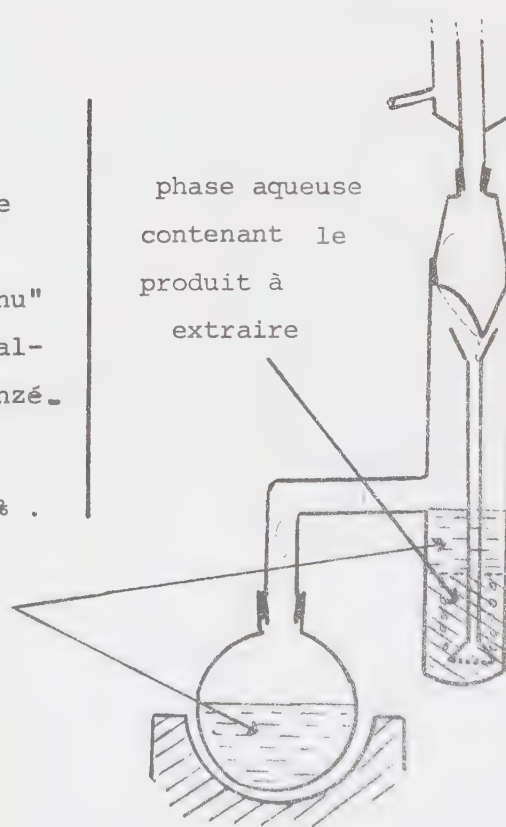
2-2) Passage en milieu alcalin pour libérer l'azote de son chlorhydrate

Méthode a

Dissoudre l'oxime chlorhydrate dans l'eau, rajouter doucement la soude 3 N jusqu'à obtention d'un pH 8 . Extraire à chaud par "extracteur continu" avec du benzène l'oxime base qui cristallise quand on refroidit la solution benzénique. (figure ci-contre)

Le rendement de la réaction est de 80 % .

solvant



Méthode b

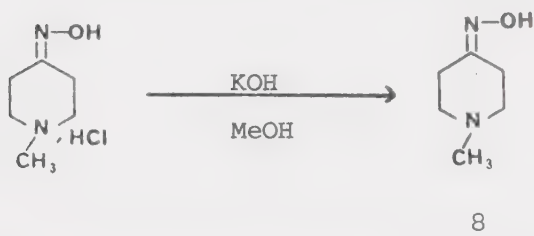
Du fait de la grande solubilité de l'oxime base dans l'eau, l'extraction avec le benzène est longue et difficile.

Nous avons préconisé de faire la réaction d'alcalinisation dans le méthanol avec de la potasse alcoolique.

L'oxime chlorhydrate est mise en suspension dans le méthanol, et on ajoute de la potasse méthanolique 2 N (22,4 g dans 200 cc de MeOH)

L'oxime base se solubilise dans le méthanol et le chlorure de potassium, KCl, précipite. On filtre sur büchner et évapore la solution méthanolique pour obtenir l'oxime base à l'état cristallisé. Recristalliser dans le benzène.

Le rendement est de 90 % .

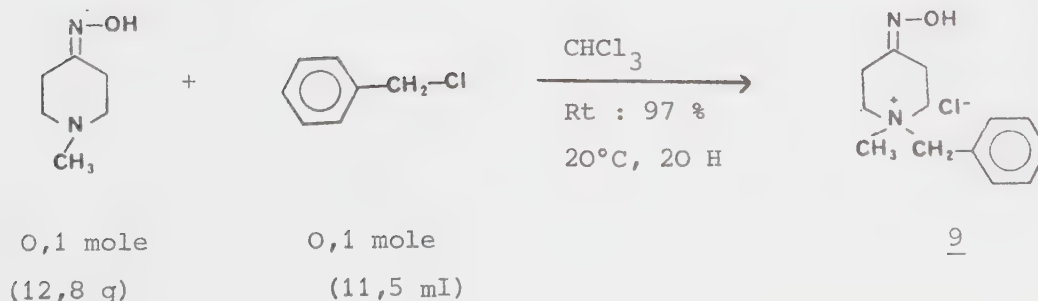


2-3) Quaternarisation de l'amine

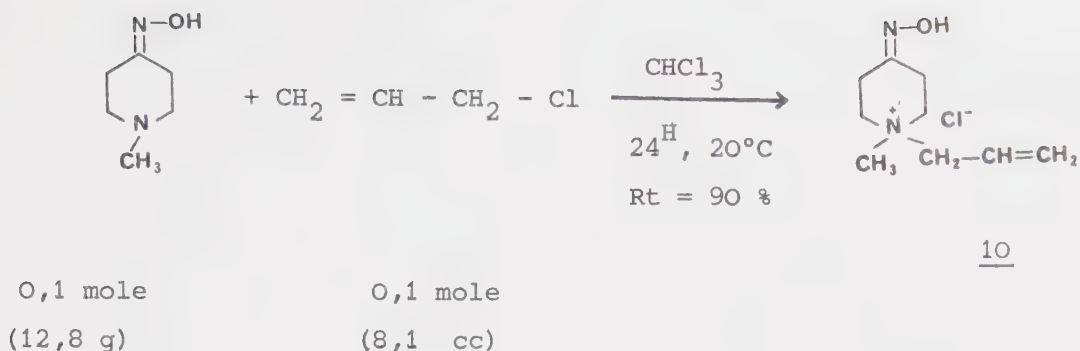
Le protocole est identique à celui utilisé dans le cas de l'acétone (cf : ACETONE 1-c)

Les agents d'alkylation que nous avons choisis sont :

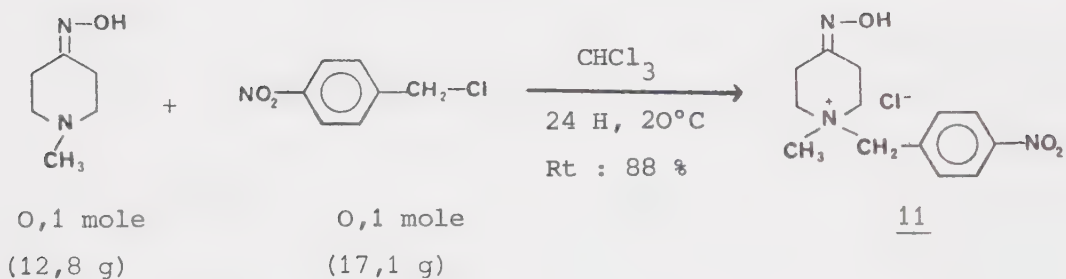
- Le chlorure de benzyle



- Le chlorure d'allyle



- Le chlorure de paranitrobenzyle



- Le fluorosulfonate de méthyle

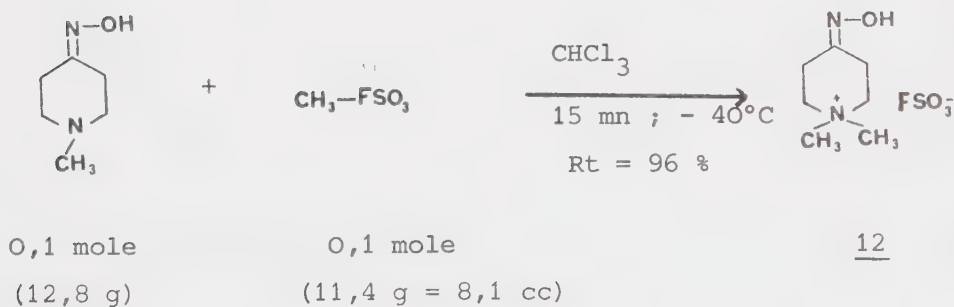
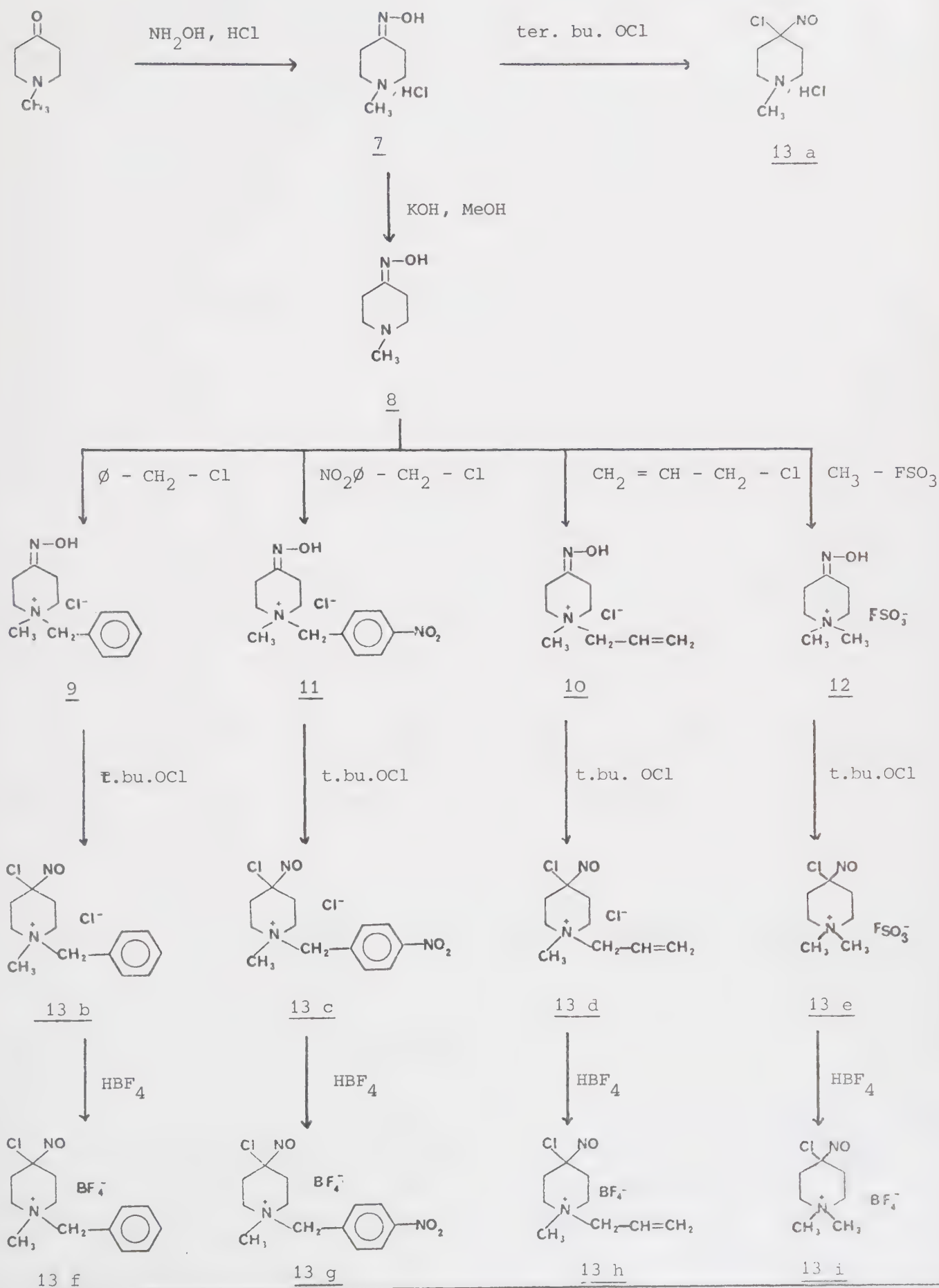
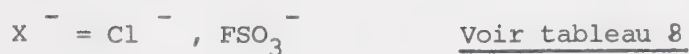
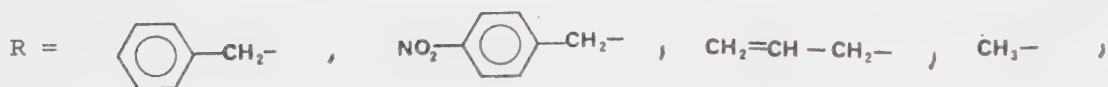
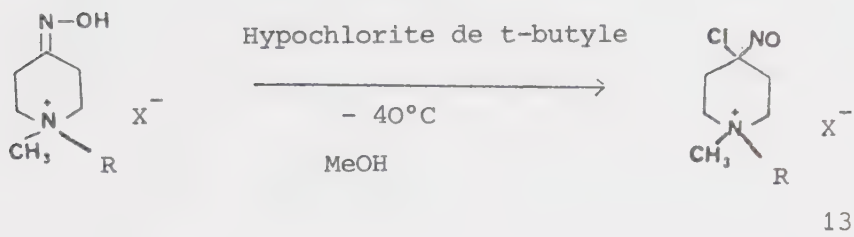


TABLEAU 8



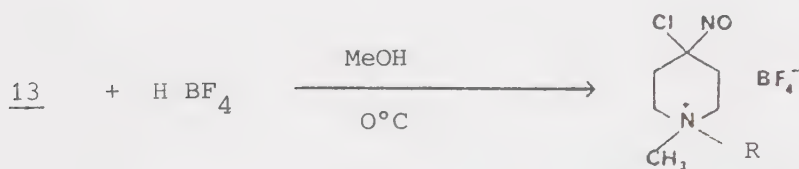
2-4) Formation des dérivés chloronitrosés correspondants

(cf : ACETONE paragraphe : 1-d)



2-5) Echange d'anion : X⁻/BF₄⁻

Le protocole opératoire est identique à celui utilisé dans le cas de l'acétone (cf : ACETONE 1-e)



3 - Cyclohexanone - Cyclopentanone - Tableaux 9 et 10 (pages 40 et 41)

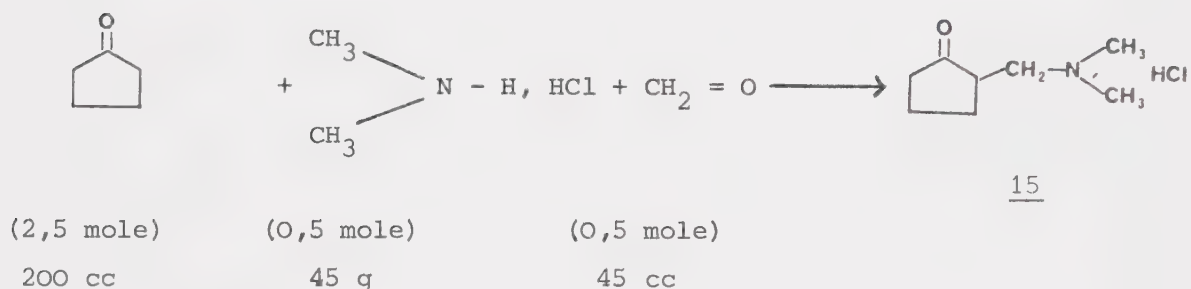
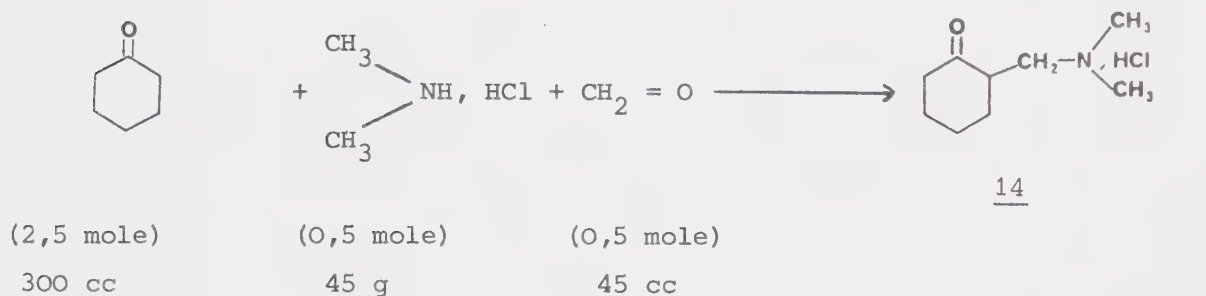
Toutes les réactions sont analogues pour les deux cétones.

3-1) Réaction de Mannich (29)

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, mettre 0,5 mole de chlorhydrate de diméthylamine (45 g) , 0,5 mole de formol à 37 % soit (45 cc) et 5 fois plus de cétone soit 2,5 moles.

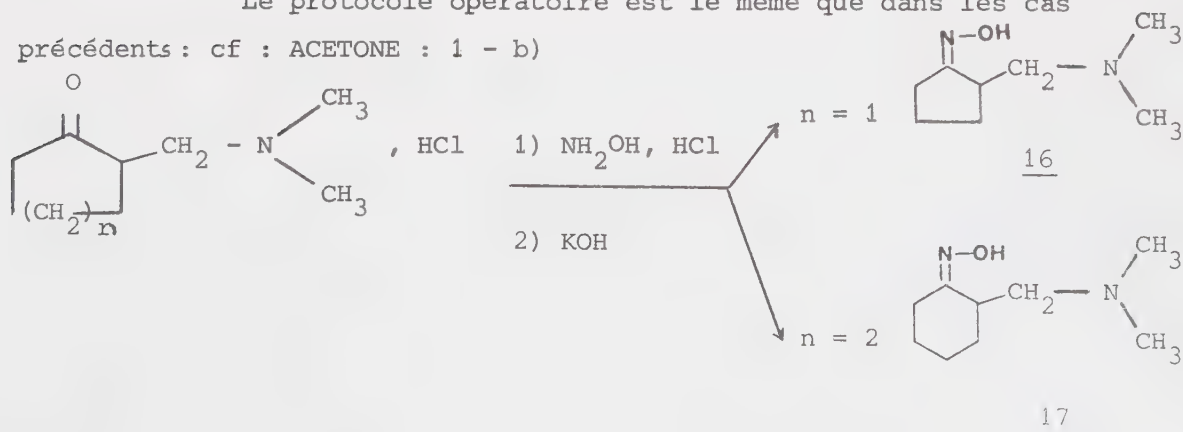
Chauffer le mélange au bain-marie bouillant pendant 10 mn. Une réaction exothermique se déclenche. Arrêter le chauffage et laisser la réaction se poursuivre 20 mn sous agitation magnétique. Evaporer ensuite la cétone en excès. La base de Mannich cristallise à sec. Reprendre par un mélange d'éther et d'acétone (50-50). Filtrer sur büchner et laisser sécher.

Rendement de la réaction : 100 %



3-2) Transformation de ces cétones en oxime

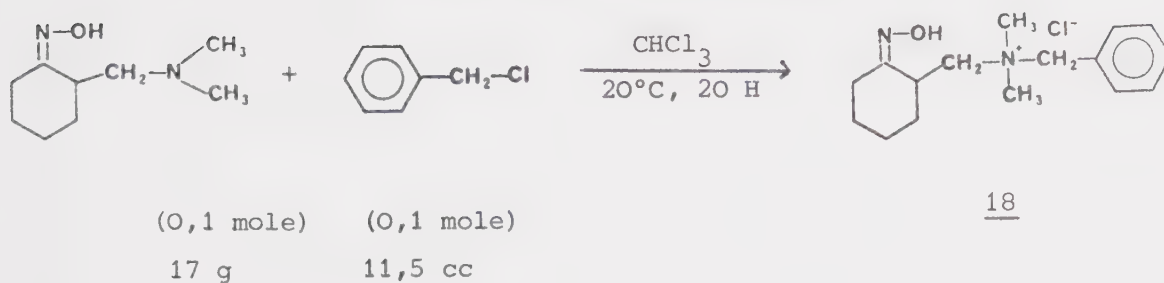
Le protocole opératoire est le même que dans les cas précédents : cf : ACETONE : 1 - b)



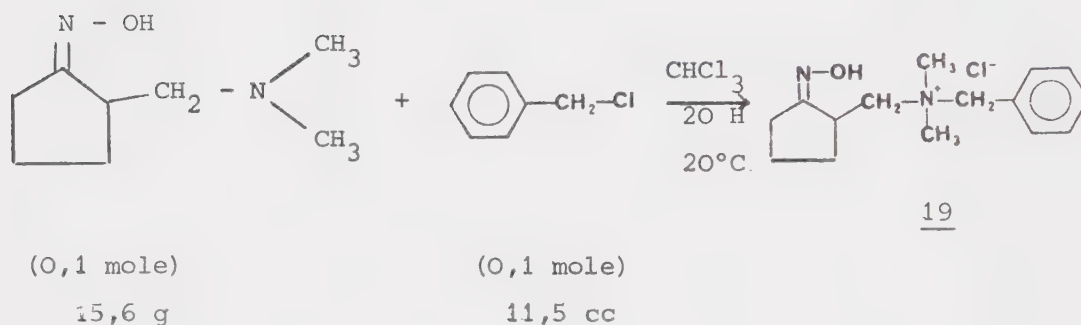
3-3) Quaternarisation de l'amine

Elle se fait dans les mêmes conditions que pour les cas précédents : cf ACETONE paragraphe 1-c

- Avec le chlorure de benzyle

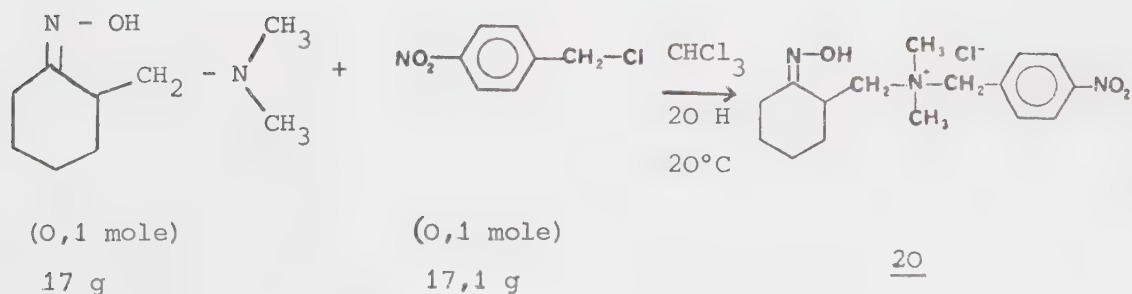


Rendement : 96 %

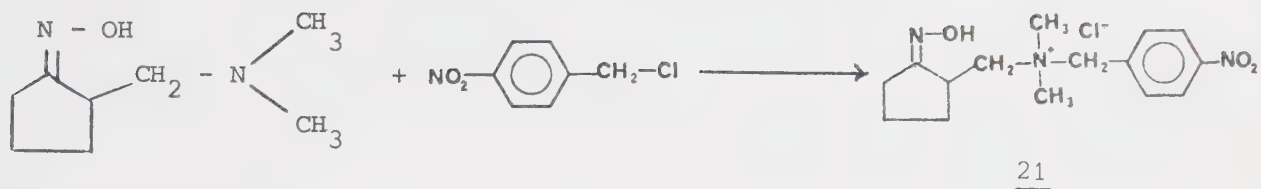


Rendement : 92 %

- Avec le chlorure de paranitrobenzyle :



Rendement : 96 %



(0,1 mole)

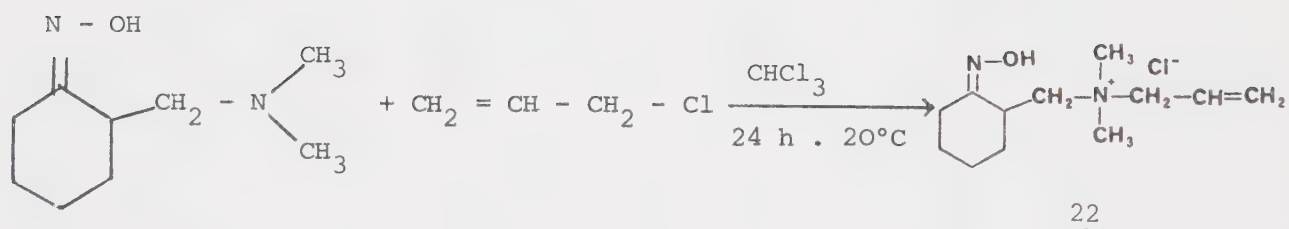
15,6 g

(0,1 mole)

17,1 g

Rendement : 95 %

- Avec le chlorure d'allyle



(0,1 mole)

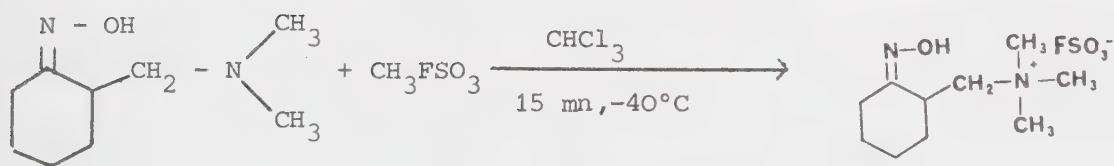
17 g

(0,1 mole)

8,1 cc

Rendement : 85 %

- Avec le fluorosulfate de méthyle : CH₃FSO₃



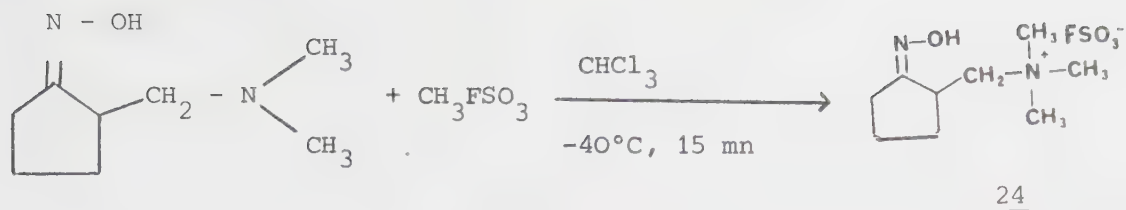
(0,1 mole)

17 g

(0,1 mole)

8,1 cc

Rendement : 95 %



(0,1 mole)

15,6 g

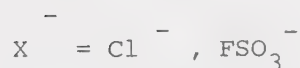
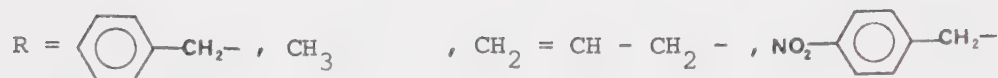
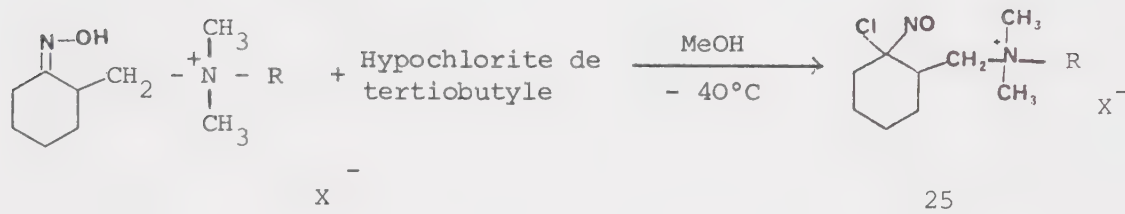
(0,1 mole)

8,1 cc

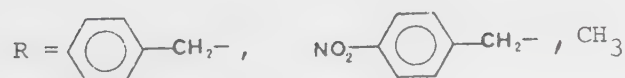
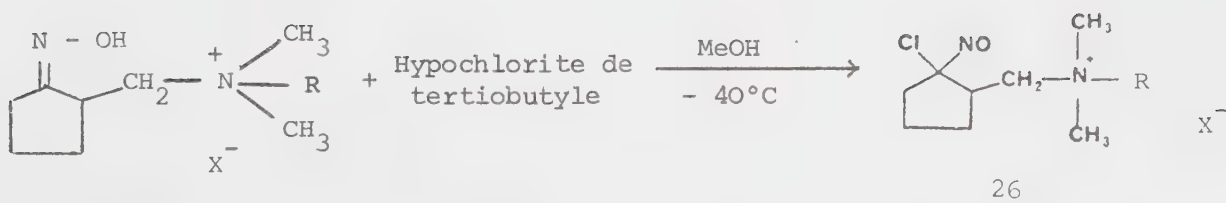
Rendement : 85 %

3.4) Formation des dérivés chloronitrosés

(cf ACETONE 1.d)



Voir tableau 9 (page 40)



Voir tableau 10 (page 41)

TABLEAU 9

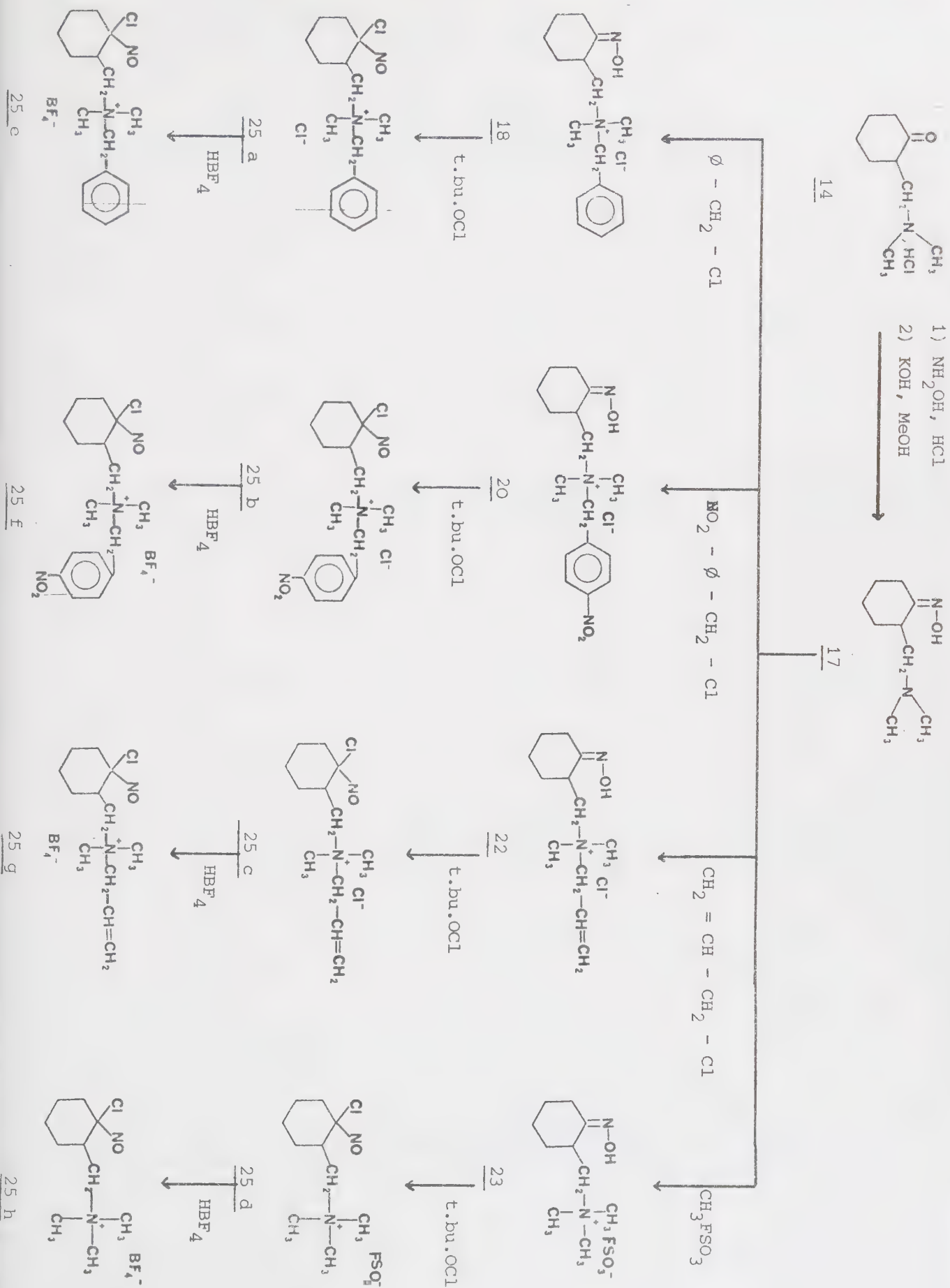
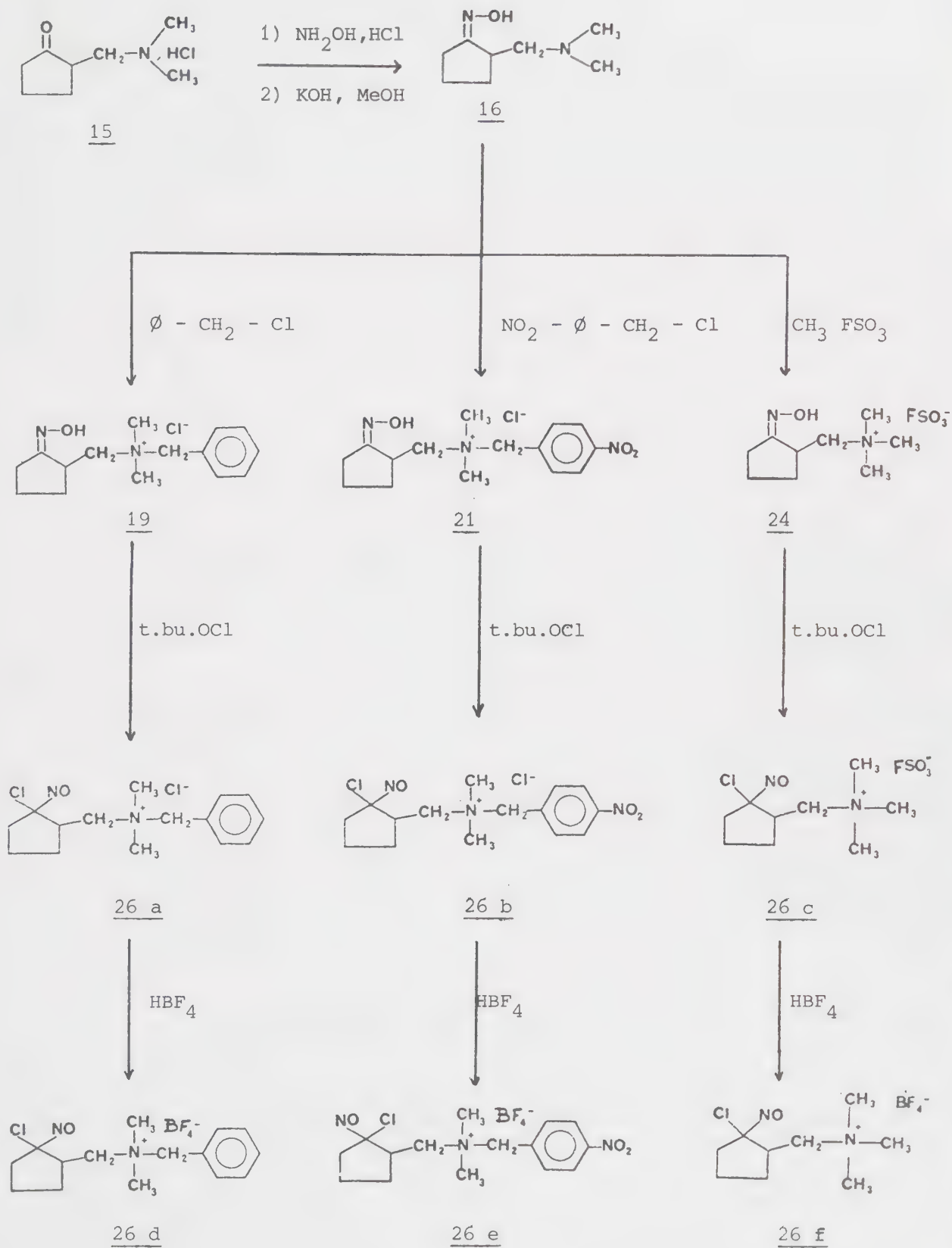


TABLEAU 10



4 - Acétophénone (tableau 11, p. 45)4.a) Réaction de Mannich (30)27

(0,5 mole)

58,5 g

(0,5 mole) (0,66 mole)

52,7 g

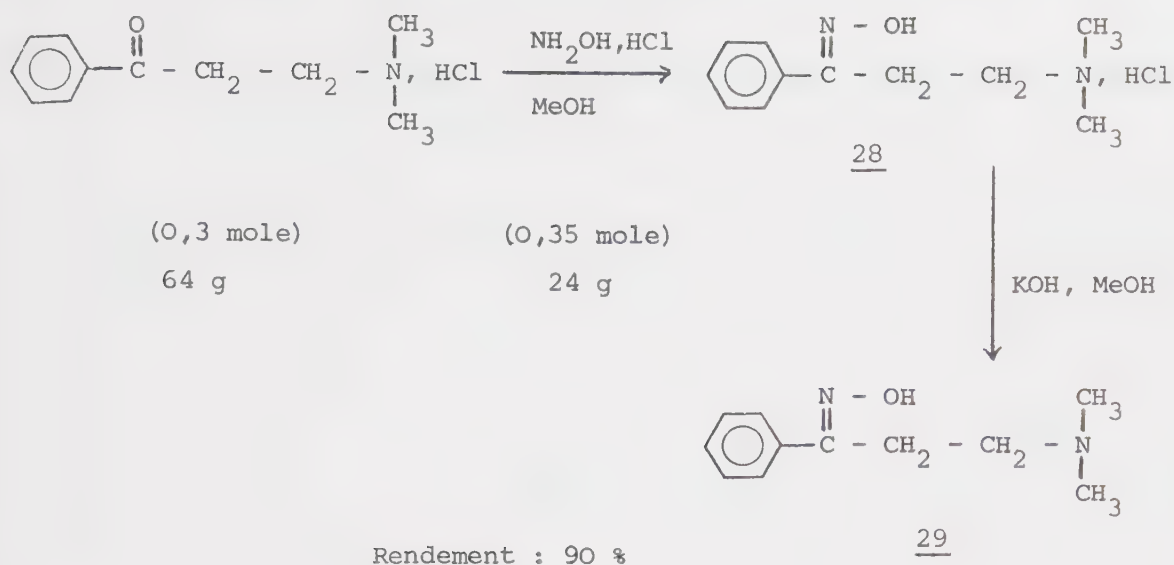
19,8 g

Rendement : 78 %

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, sont placés 0,5 mole d'acétophénone soit 60 g ou 58,5 ml, 0,65 mole de chlorhydrate de diméthylamine, soit 53 g et 0,66 mole de paraformaldéhyde soit 19,8 g ; 1 ml de HCl concentré et 80 ml d'éthanol à 95 % . Le mélange est chauffé pendant une heure au bain-marie bouillant. Transvaser en filtrant le milieu réactionnel dans un bécher de 1 l et à cette solution encore chaude, ajouter 400 cc d'acétone et laisser refroidir doucement à température ambiante puis au réfrigérateur. Une belle cristallisation apparaît de façon abondante. Filtrer sur bûchner et laver avec l'acétone. Sécher sur P_2O_5 . Rendement : 78 % . Le produit obtenu peut être recristallisé en le dissolvant dans 100 ml d'éthanol à 95 % et en additionnant doucement 450 ml d'acétone. Les cristaux obtenus purs ont un PF = 155°C.

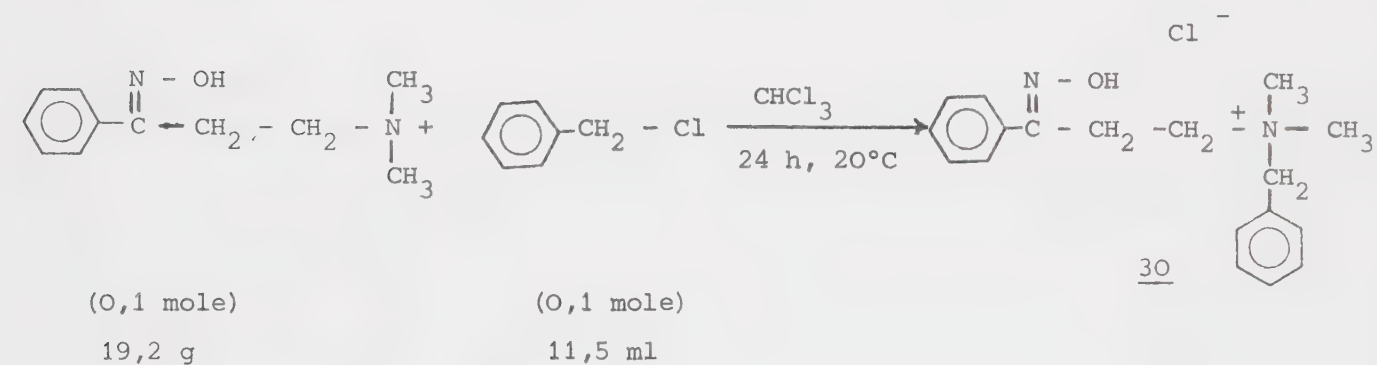
4.b) Transformation de la cétone 27 en oxime

On suit le même protocole opératoire que dans le cas des cétones précédentes (cf ACETONE 1;b).

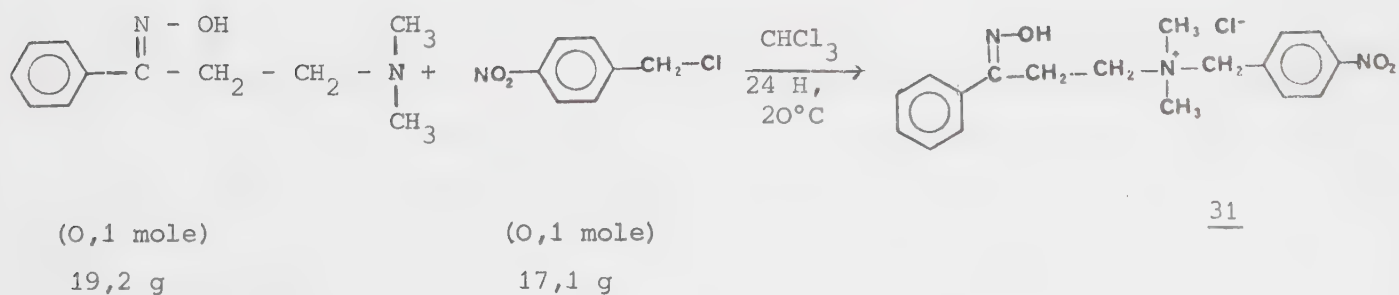


4.c) Quaternarisation de l'amine libre

Elle a été réalisée avec le chlorure de benzyle, et le chlorure de paranitrobenzyle dans les mêmes conditions que les oximes précédentes (cf : ACETONE 1.c)



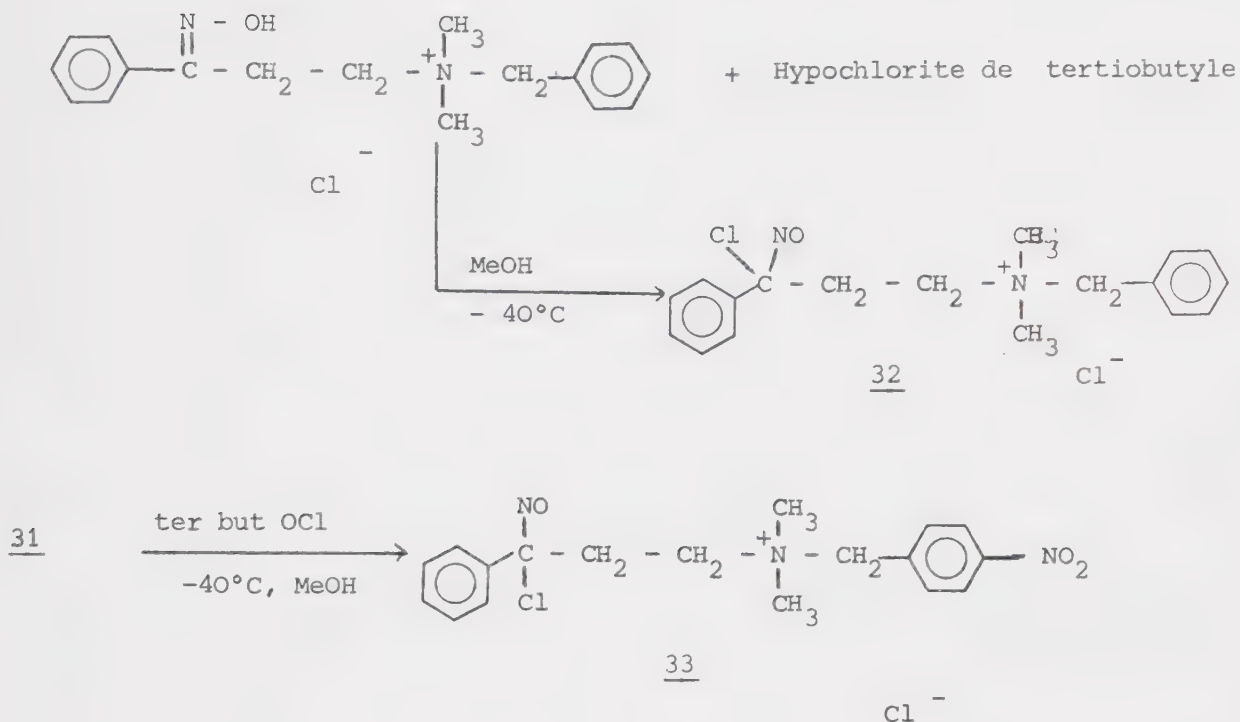
Rendement : 97 %



Rendement : 90 %

4.d) Formation des dérivés chloronitrosés correspondants

Elle se fait dans les mêmes conditions déjà décrites précédemment (cf ACETONE 1.d)



Les chloronitrosés dérivés de l'acétophénone (32) et (33) ne sont pas très stables ainsi que leur cristallisation est difficile. On les obtient donc en solution dans le méthanol et leur stabilité dure quelques heures.

L'échange d'anion $\text{Cl}^- / \text{BF}_4^-$ n'a pas permis de les obtenir à l'état cristallin et ne leur a pas conféré plus de stabilité: 32 a, 32 b.

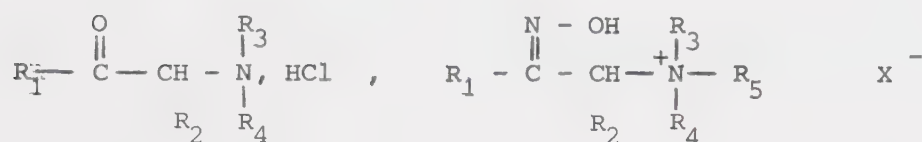
Voir tableau 11

Les dérivés chloronitrosés ammoniums quaternaires que nous avons synthétisés, solides, sont stables plusieurs mois et conservés à l'abri de la lumière et de l'humidité, ces composés gardent leurs caractéristiques analytiques et spectrales (U.V.).

III - CARACTERISTIQUES SPECTRALES EN INFRA-ROUGE DES PRECURSEURS DES COMPOSES GEM CHLORONITROSES A FONCTION AMMONIUM QUATERNAIRE

III.1 - DONNEES THEORIQUES (31) (32)

Les composés intermédiaires, synthétisés au cours de ce travail et répondant aux structures suivantes :



sont caractérisés par les fonctions :

- carbonyle,
- oxime,
- ammonium quaternaire et l'anion correspondant.

a) Fonction carbonylée

La vibration $\nu \text{ C} = \text{O}$, dans les cas de dialkylcétones aliphatiques et saturées à l'état liquide ou cristallin, donne une bande intense comprise entre 1718 et 1725 cm^{-1} .

Dans le cas de cétones cycliques, saturées et non conjuguées, la vibration $\nu \text{ C} = \text{O}$ donne une bande intense dont la fréquence varie avec la grandeur du noyau cyclanique :

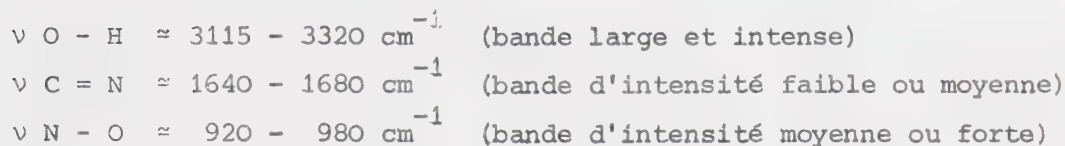
pour la cyclohexanone : $1705 - 1725 \text{ cm}^{-1}$

pour la cyclopentanone : $1730 - 1750 \text{ cm}^{-1}$

et enfin dans le cas de phényl-alkyl cétones, la fréquence de la vibration $\nu \text{ C} = \text{O}$ se situe à $1690 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

b) La fonction oxime

Caractérisée essentiellement par les vibrations :



c) La fonction ammonium quaternaire

. Les vibrations caractéristiques du groupe $\text{CH}_3 - \text{N}$ absorbent à $2780 - 2810 \text{ cm}^{-1}$ dans le cas des amines aliphatiques ou amines tertiaires cycliques.

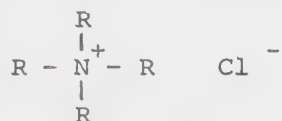
Le groupe diméthylamino donne généralement deux absorptions caractéristiques à $2810 - 2825 \text{ cm}^{-1}$ et $2765 - 2775 \text{ cm}^{-1}$.

. Les sels d'ammonium de type

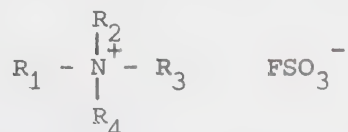


sont caractérisés par une large bande d'absorption entre 2250 et 2700 cm^{-1} .

. Alors que les sels d'ammoniums quaternaires de type

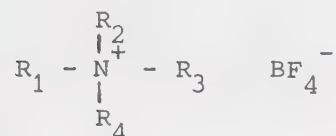


n'ont pas de bandes caractéristiques en infra-rouge, ceux de type



présentent deux bandes caractéristiques à 730 et 1300 cm^{-1} , correspondant aux bandes d'absorption de l'anion fluorosulfonate (FSO_3^-).

Les sels d'ammoniums quaternaires de type

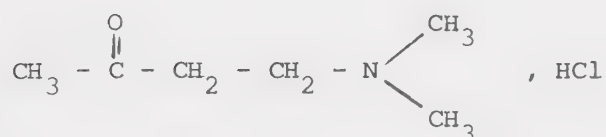


présentent une bande large et intense à $1040 - 1080 \text{ cm}^{-1}$ correspondant également aux vibrations de l'anion tétrafluoborate (BF_4^-).

III.2 - DONNEES SPECTRALES PARTICULIERES AUX COMPOSES PRECURSEURS DE LA SYNTHÈSE

A - Dérivés de l'acétone

Chlorhydrate de diméthyl-amino-4, butanone-2



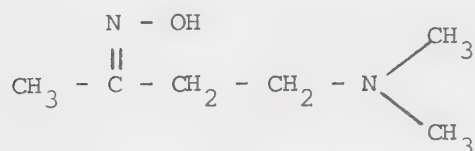
PM = 151,5

I.R. (pastille KBr)

$\nu \text{ N}^+ - \text{H} : 2680 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ C} = \text{O} : 1720 \text{ cm}^{-1}$

Diméthylamino-4 butanone oxime-2



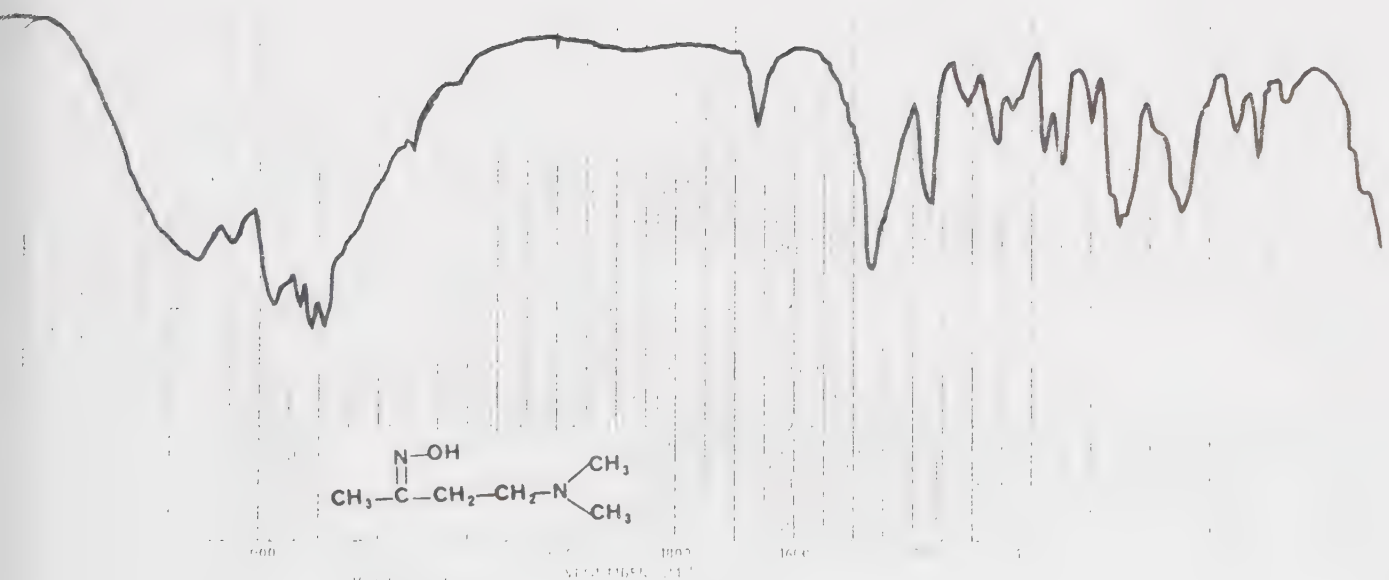
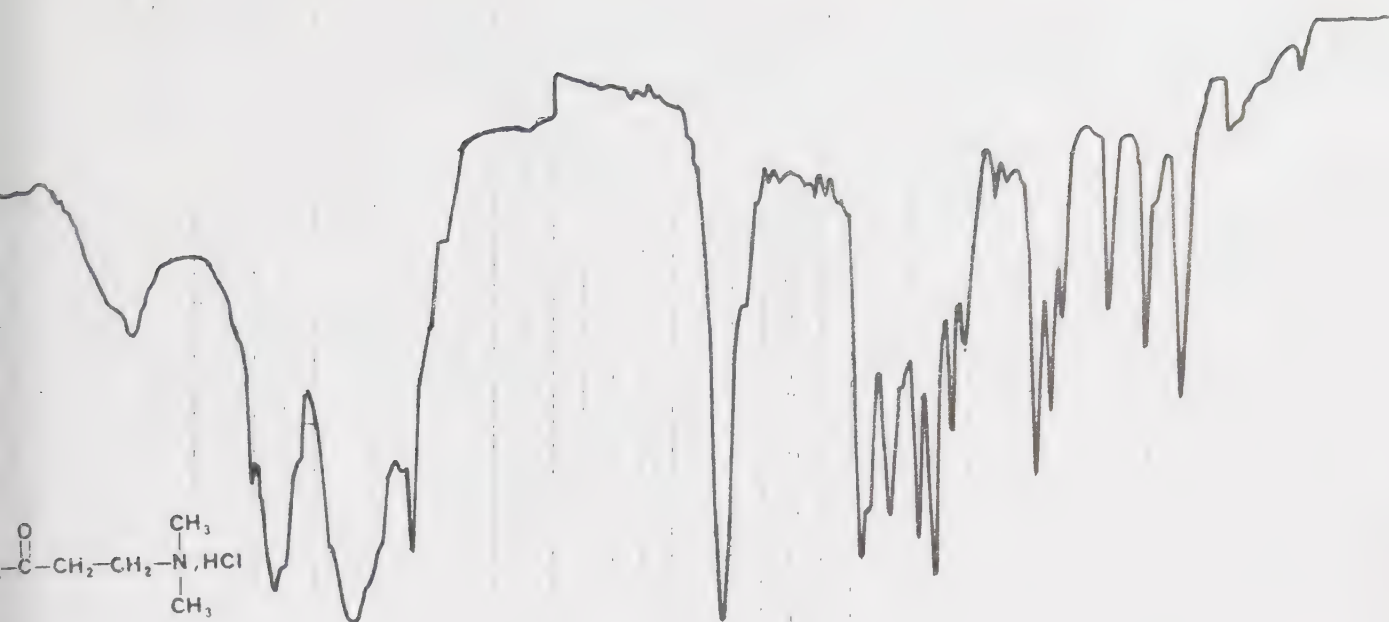
PM = 130

I.R. (film liquide)

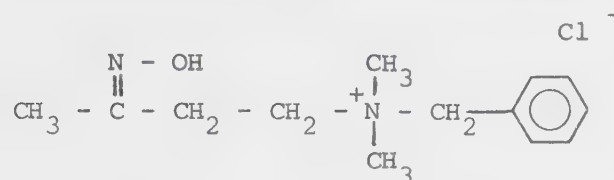
$\nu \text{ O} - \text{H} : 3100 - 3230 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ N} - \text{CH}_3 : 2800 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ C} = \text{N} : 1665 \text{ cm}^{-1}$



Chlorure de benzyl, (hydroxymino-3)-butyl, diméthyl ammonium



PM : 256,5

I.R. (pastille KBr)

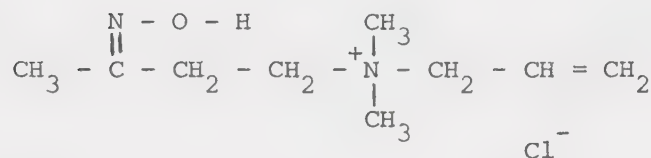
$\nu \text{ O} - \text{H} : 3200 - 3400 \text{ cm}^{-1}$

$\nu = \text{C} - \text{H} \text{ aromatique} : 3020 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ C} = \text{N} : 1660 \text{ cm}^{-1}$

$\delta \text{ noyau aromatique} : 730 - 760 \text{ cm}^{-1}$

Chlorure d'allyl (hydroxymino-3)-butyl, diméthyl ammonium



PM = 206,5

I.R. (pastille KBr)

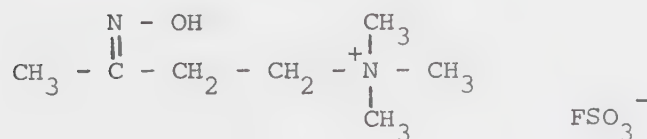
$\nu \text{ O} - \text{H} : 3200 \text{ cm}^{-1}$

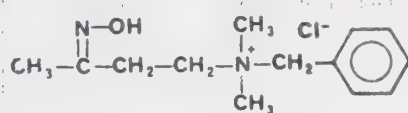
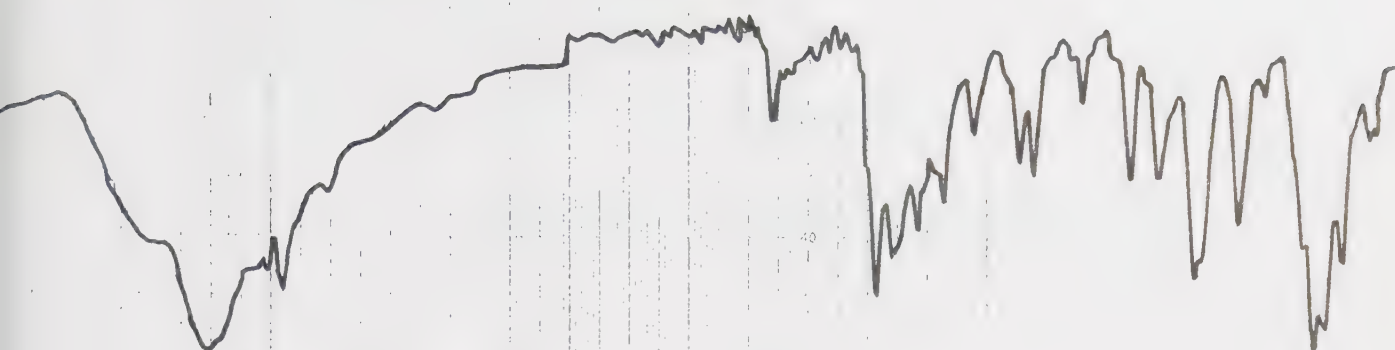
$\nu = \text{C} - \text{H} : 3000 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ C} = \text{N} : 1650 \text{ cm}^{-1}$

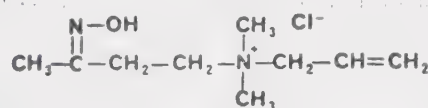
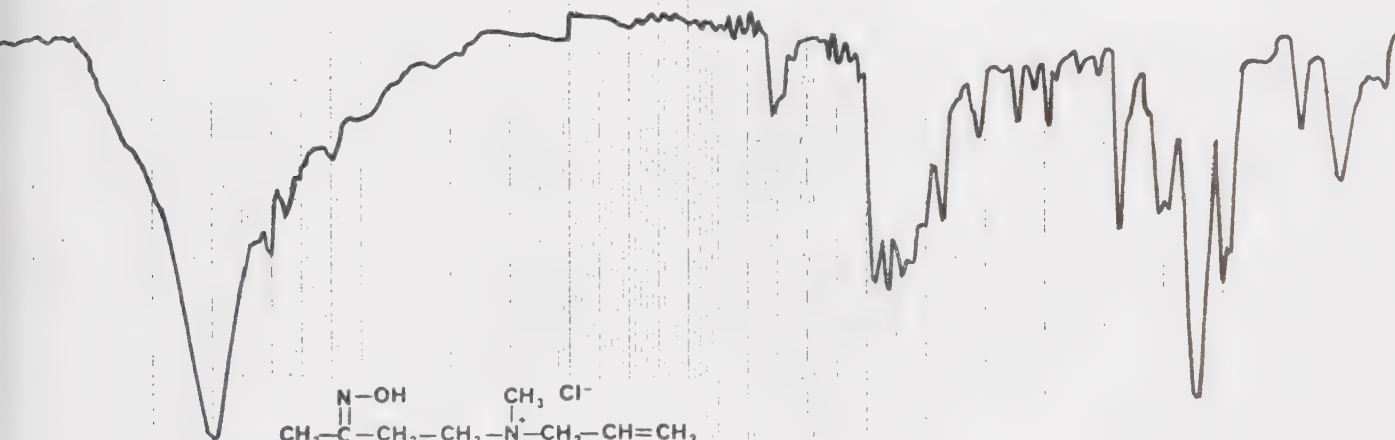
$\delta \text{ C} = \text{CH}_2 : 890 - 950 \text{ cm}^{-1}$

Fluosulfonate de (hydroxymino-3)-butyl, triméthyl ammonium

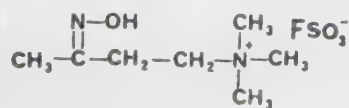
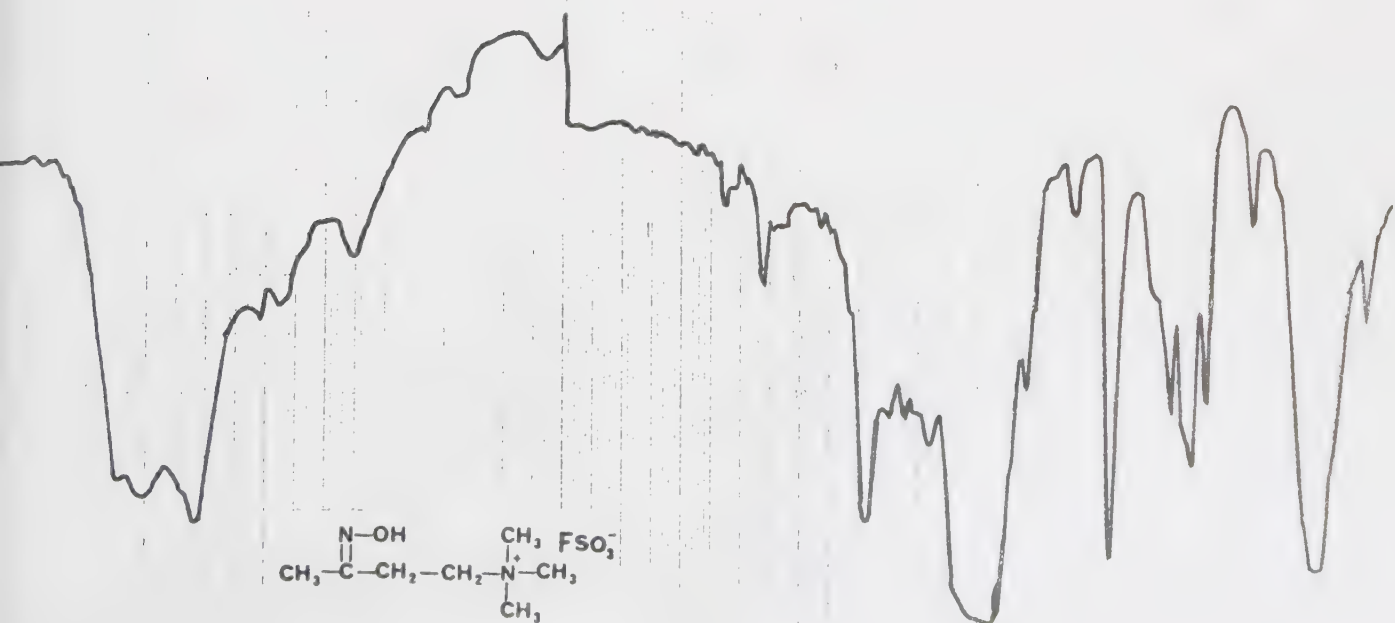




2000 1500 1000
WAVENUMBER CM⁻¹



2000 1500 1000
WAVENUMBER CM⁻¹



2000 1500 1000
WAVENUMBER CM⁻¹

PM : 244

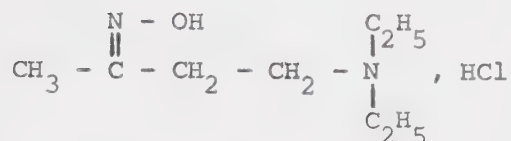
IR (pastille KBr)

ν O - H : 3240 cm^{-1} , 3500 cm^{-1}

ν C = N : 1660 cm^{-1}

FSO_3^- : 1300 cm^{-1} et 740 cm^{-1} (intenses)

Chlorhydrate de diéthylamino-4 butanone-oxime-2



PM : 194,5

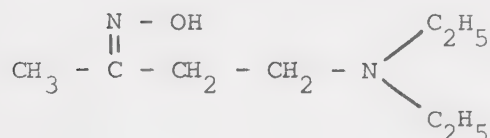
IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3200 cm^{-1}

ν N⁺ - H : 2600 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

Diéthylamino-4 butanone oxime-2



PM : 158

IR : (film liquide)

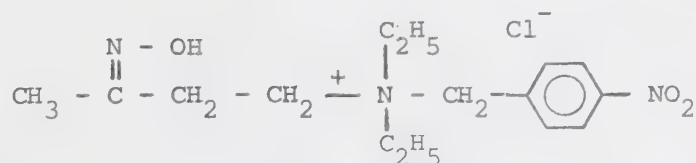
ν O - H : $3100 - 3200\text{ cm}^{-1}$

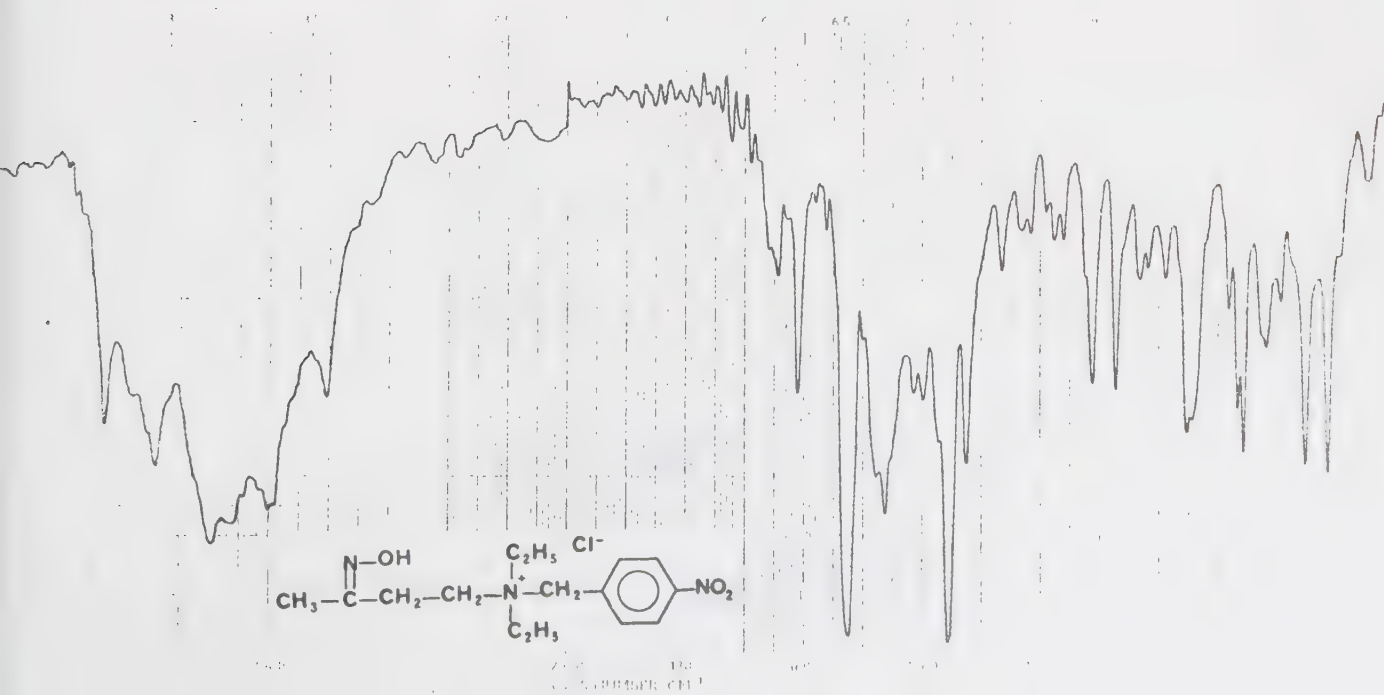
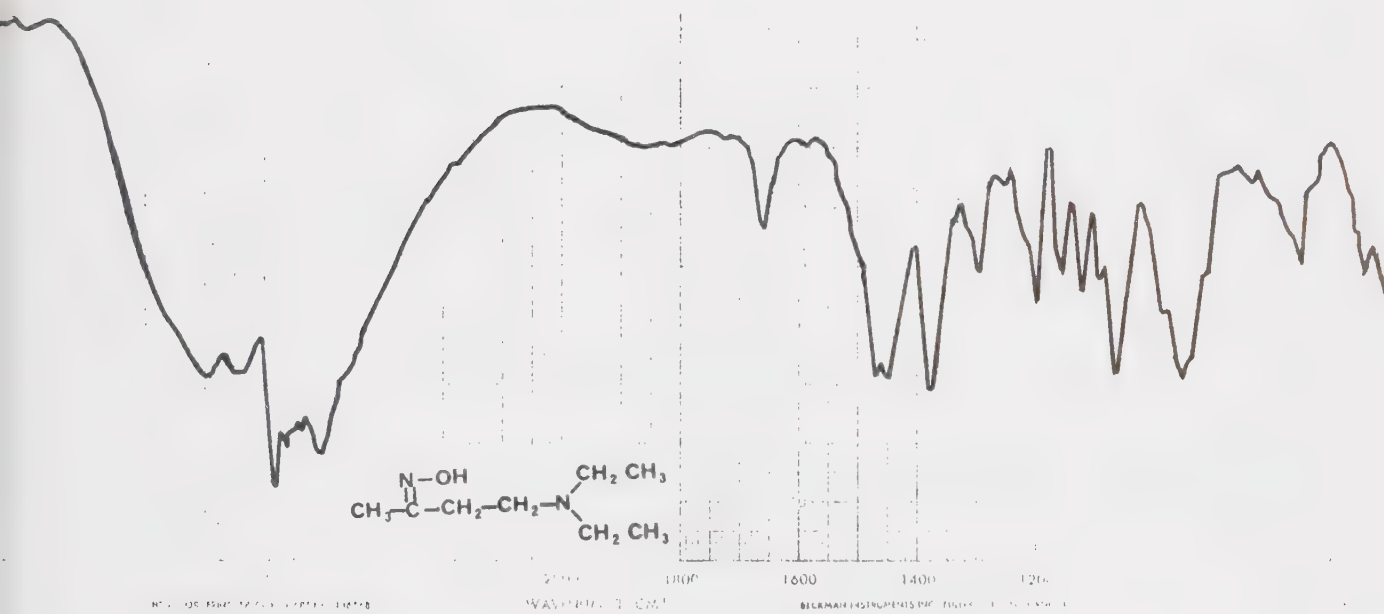
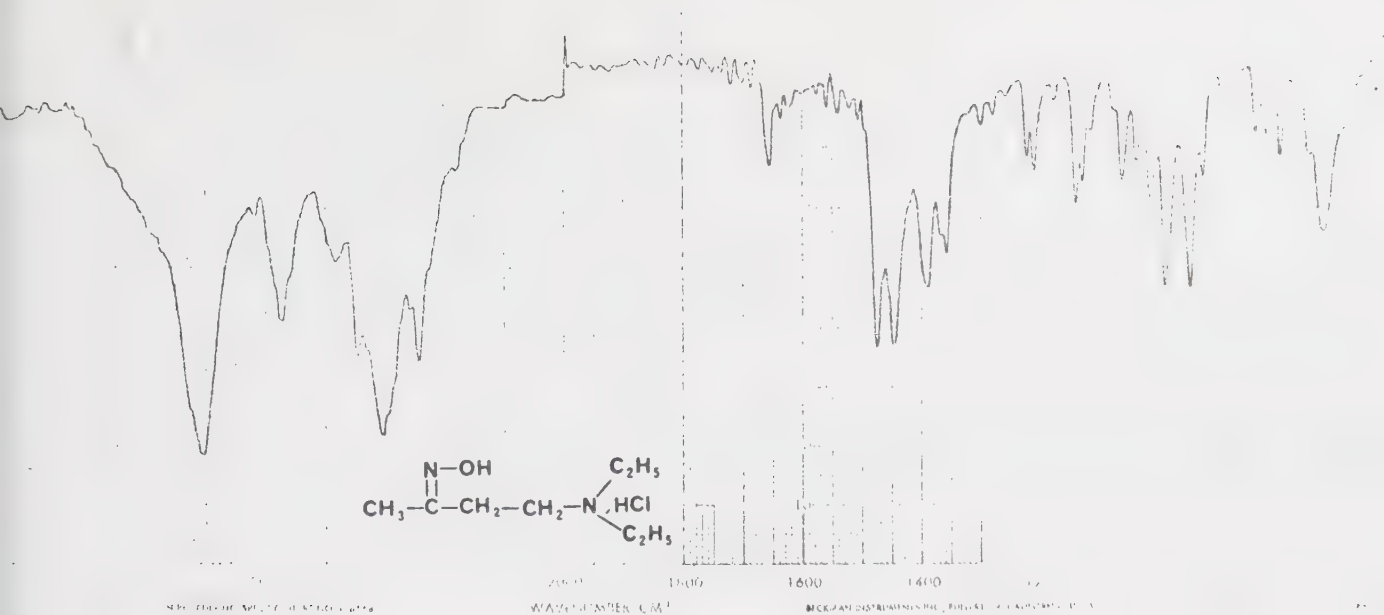
ν N - CH₂ : 2800 cm^{-1}

ν C = N : 1660 cm^{-1}

Chlorure de paranitrobenzyl (hydroxymino-3)-butyl-diéthyl

ammonium





PM : 329,5

IR : (pastille KBr)

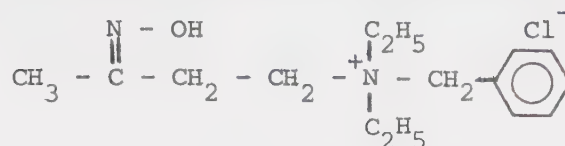
ν O - H = 3100 - 3200 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

δ noyau aromatique : 720 - 750 cm^{-1}

ν NO₂ : 1350 cm^{-1} et 1520 cm^{-1}

Chlorure de benzyl, (hydroxymino-3) butyl, diéthyl ammonium



PM : 284,5

IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3100 - 3400 cm^{-1}

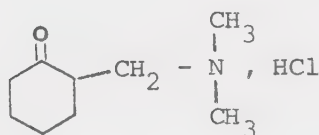
ν = C - H : 3000 cm^{-1}

ν C = N : 1660 cm^{-1}

δ aromatique : 720 - 760 cm^{-1}

B - Dérivés de la cyclohexanone

Chlorhydrate de diméthylamino méthyl-2 cyclohexanone



PM : 191,5

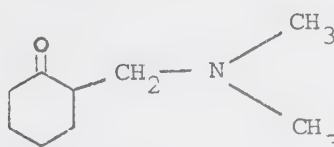
IR : (pastille KBr)

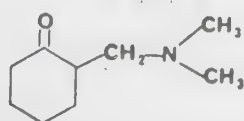
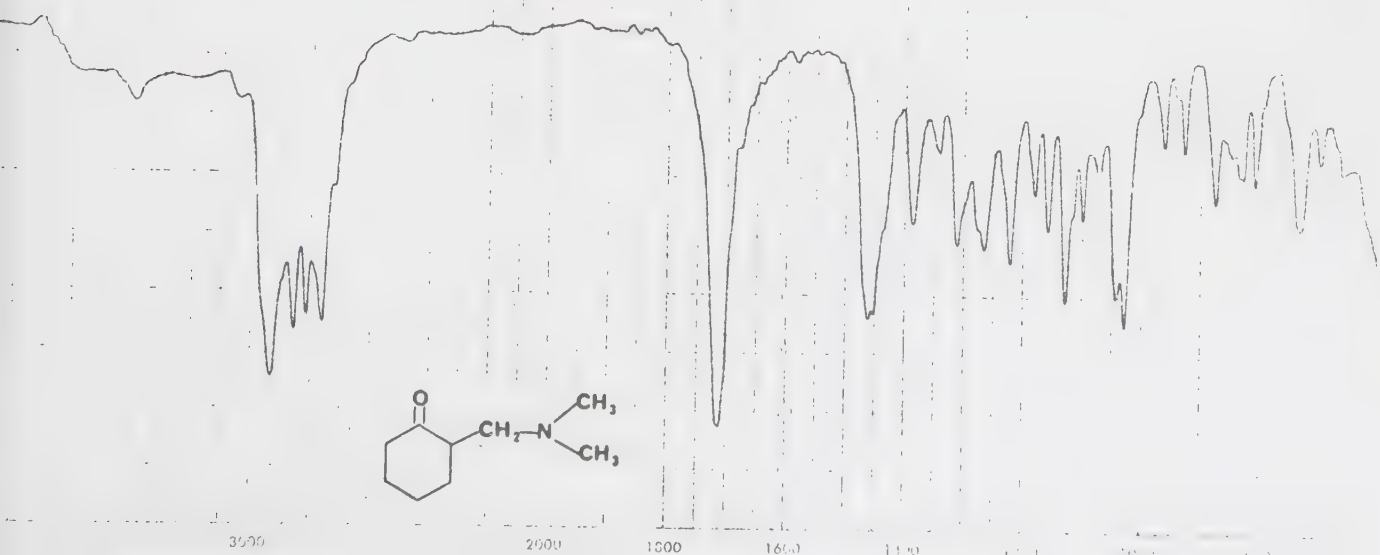
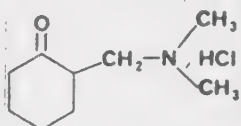
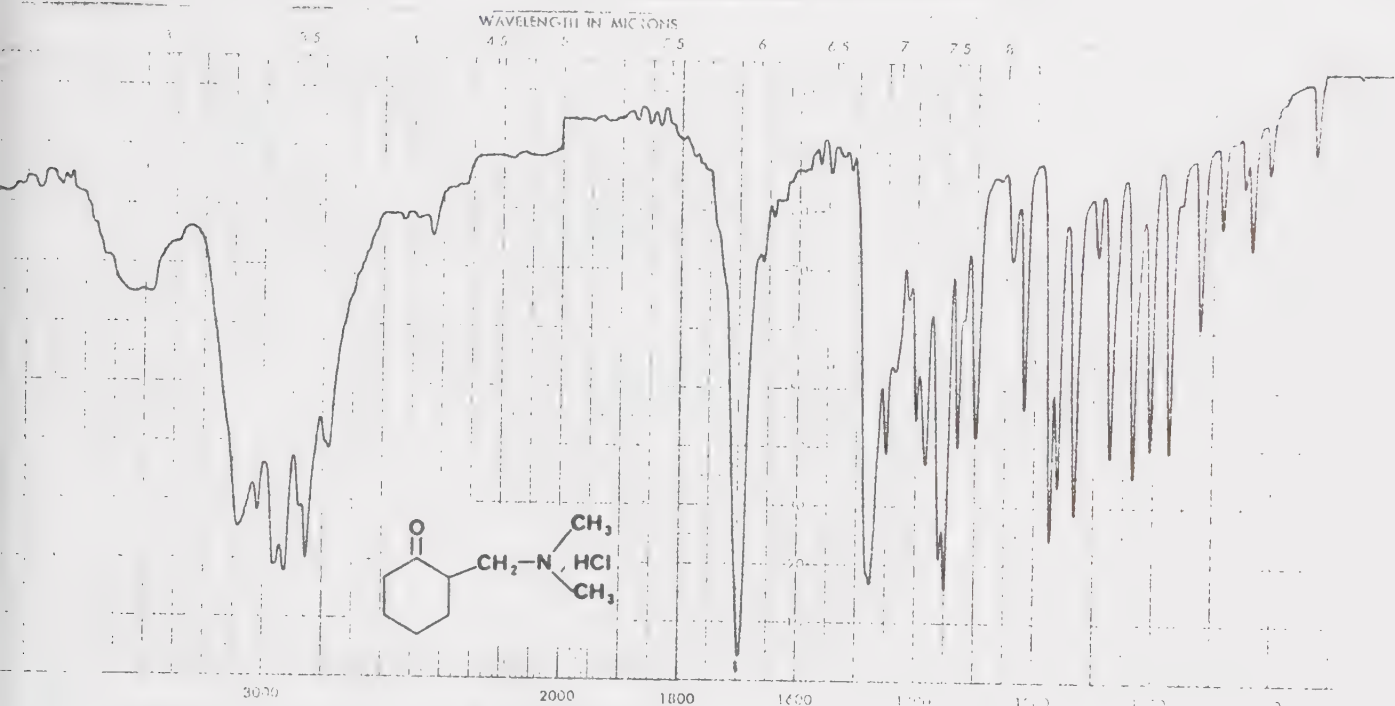
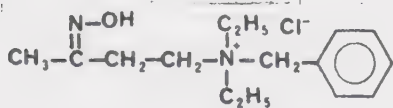
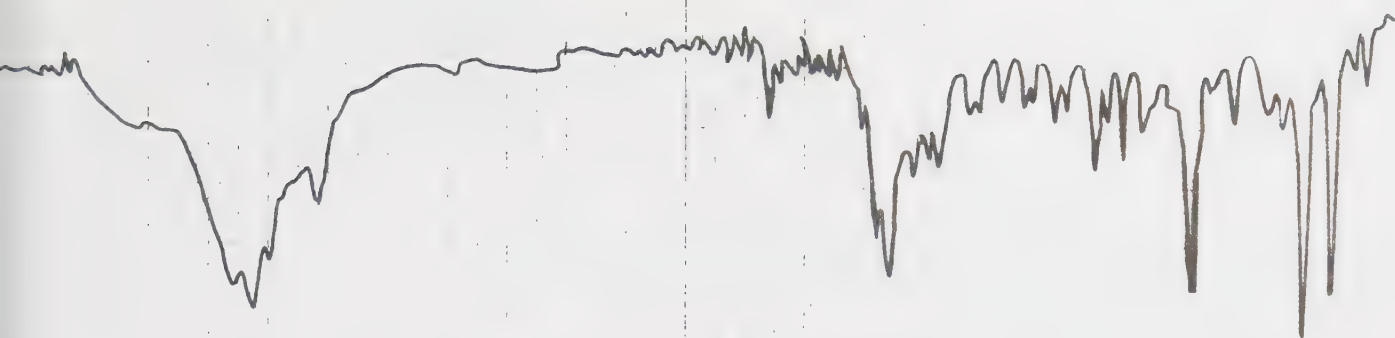
ν CH₃, CH₂ : 2850 - 2940 cm^{-1}

ν C = O : 1700 cm^{-1}

ν CH₃ - N : 2800 cm^{-1}

Diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone





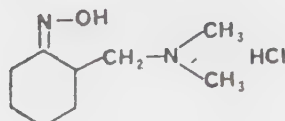
PM : 155

IR : (film liquide)

ν N - CH₃ : 2800 - 2920 cm⁻¹

ν C = O : 1710 cm⁻¹

Chlorhydrate de diméthylamino-méthyl-2 cyclohexanone oxime



PM : 206,5

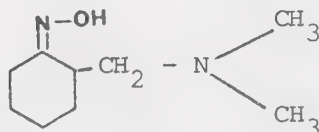
IR : (pastille KBr)

ν N⁺ - H : 2650 - 2800 cm⁻¹

ν O - H : 3100 - 3400 cm⁻¹

ν C = N : 1660 cm⁻¹

Diméthylamino-méthyl-2 cyclohexanone oxime



PM : 170

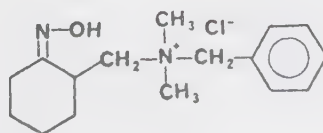
IR : (pastille KBr)

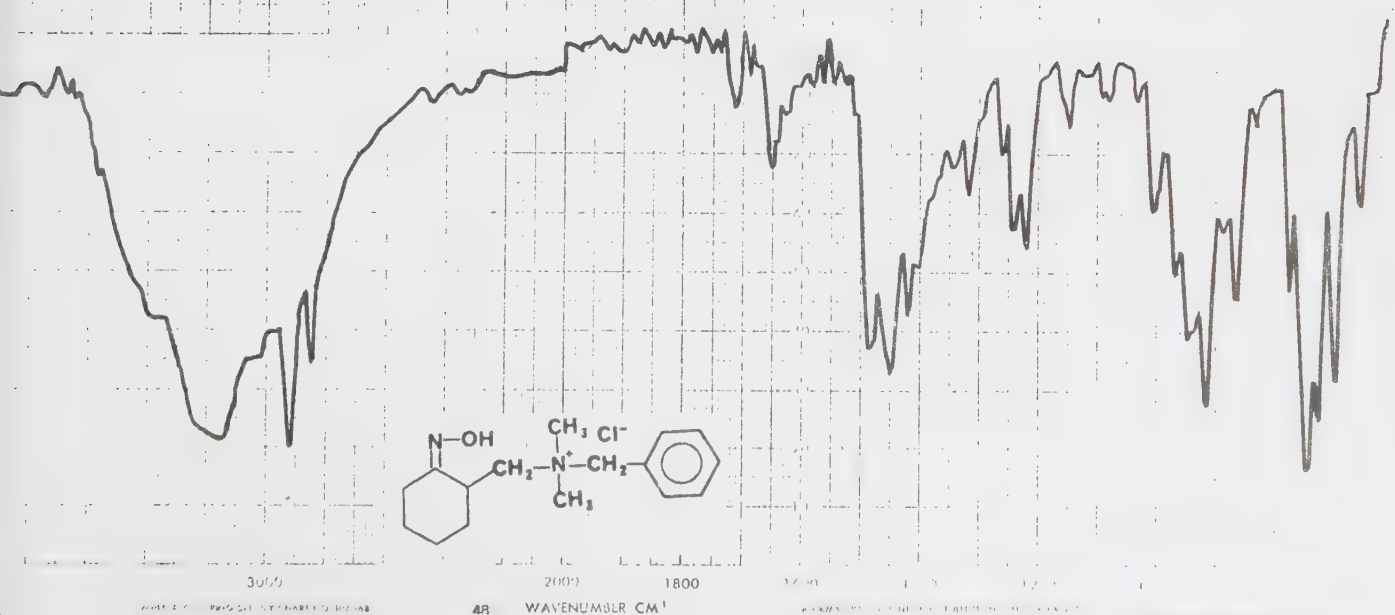
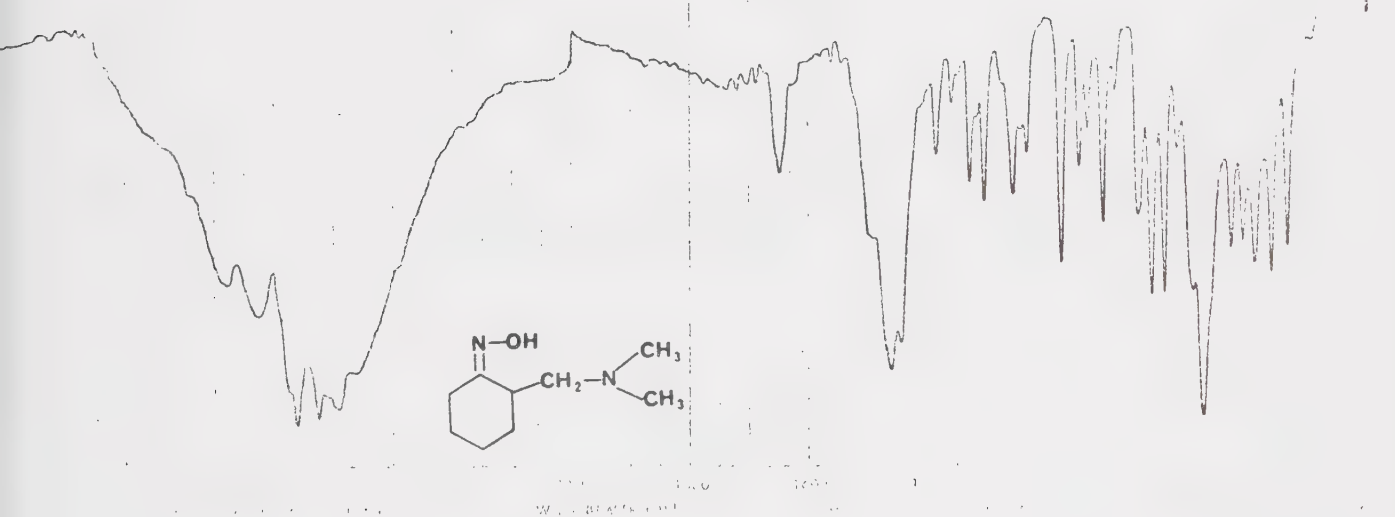
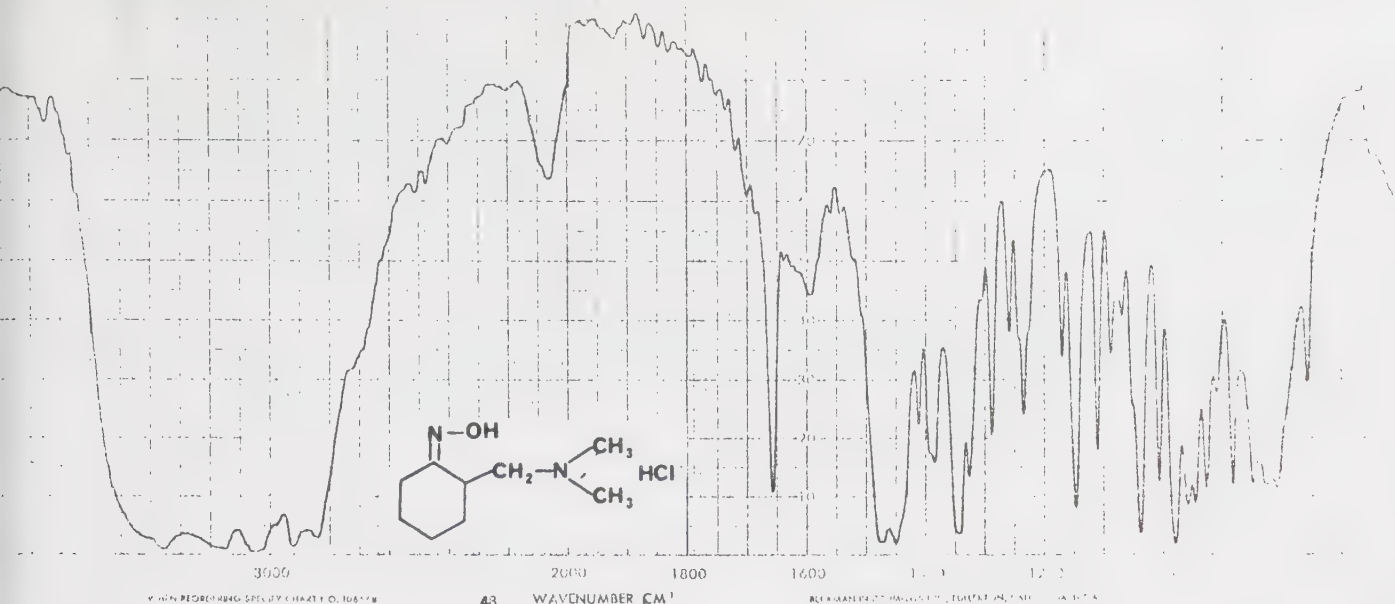
ν O - H : 3060 - 3200 cm⁻¹

ν N - CH₃ : 2800 cm⁻¹

ν C = N : 1650 cm⁻¹

Chlorure de benzyl (hydroxymino-2 cyclohexyl)-méthyl, diméthyl ammonium





PM : 296,5

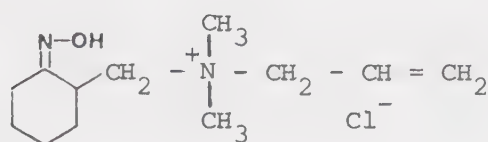
IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3200 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

δ noyau aromatique : $700 - 750\text{ cm}^{-1}$

Chlorure d'allyl, (hydroxymino-2 cyclohexyl) méthyl
diméthyl ammonium



PM : 246,5

IR : (pastille KBr)

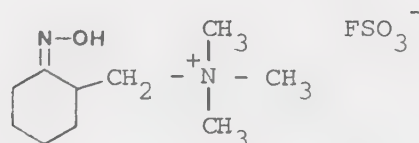
ν O - H : 3200 cm^{-1}

ν C - H : 3020 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

δ C = CH₂ : $890 - 940\text{ cm}^{-1}$

Fluosulfonate de (hydroxymino-2 cyclohexyl) méthyl,
triméthyl ammonium



PM: 284

IR : (pastille KBr)

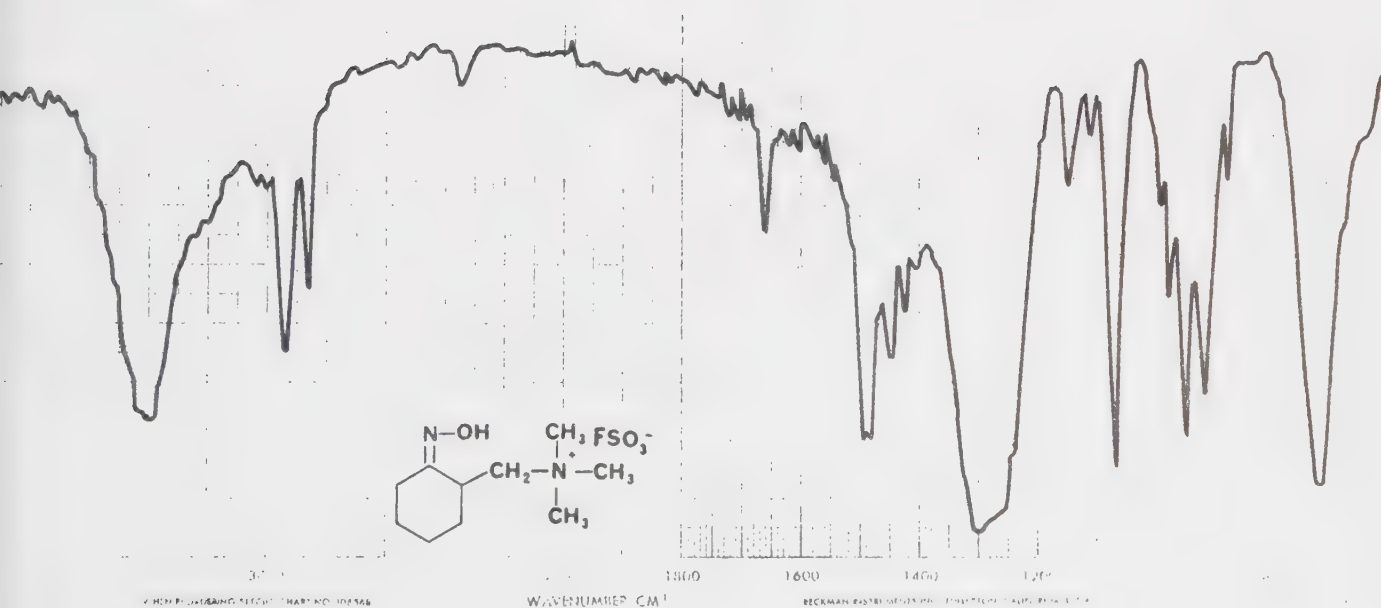
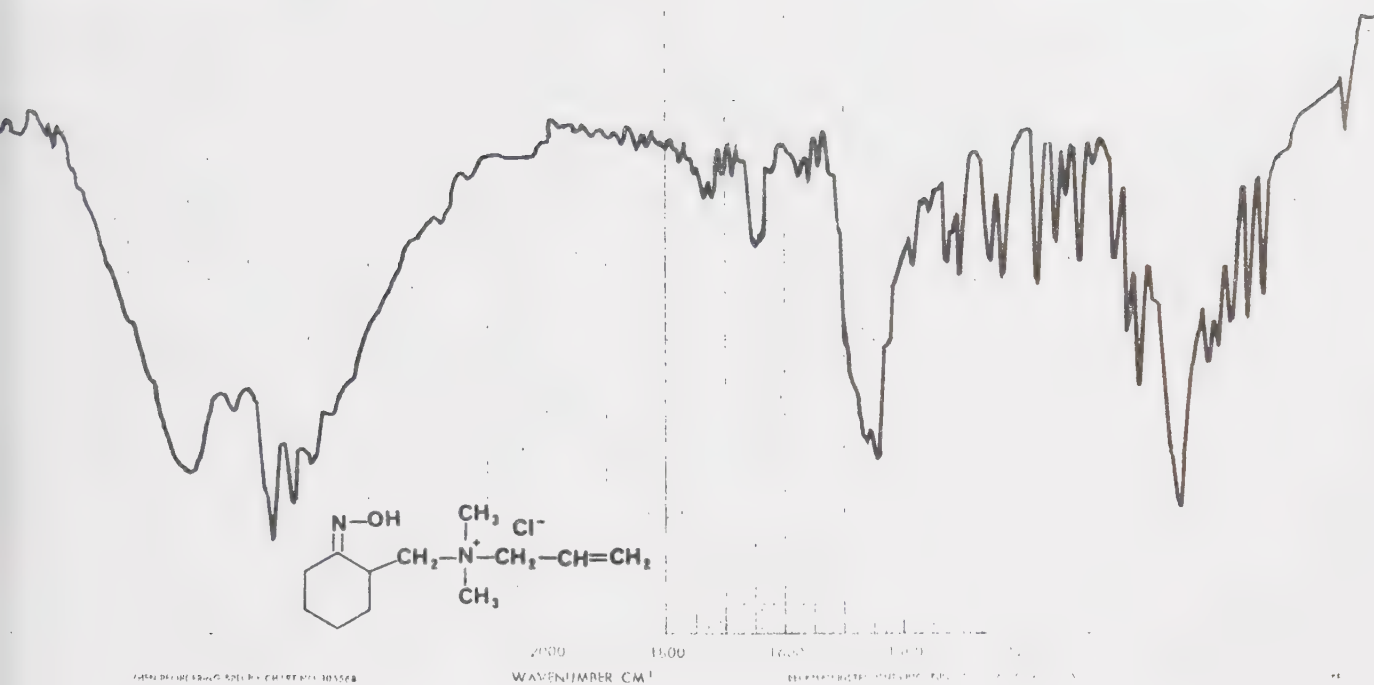
ν O - H : 3400 cm^{-1}

ν N - CH₃ : 2820 cm^{-1}

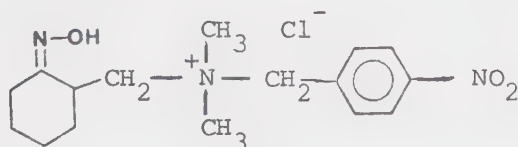
ν C - H : 2940 cm^{-1}

ν C = N : 1655 cm^{-1}

ν FSO₃ : 1350 cm^{-1} et 740 cm^{-1}



Chlorure de paranitrobenzyl, (hydroxymino-2 cyclohexyl)
méthyl, diméthyl ammonium



PM : 341,5

IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3200 - 3400 cm^{-1}

ν C - H aromatique : 2980 - 3000 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

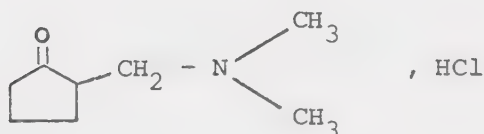
noyau aromatique disubstitué : 1600 cm^{-1}

ν NO₂ : 1350 et 1520 cm^{-1}

δ C - H aromatique : 700 - 730 cm^{-1}

C - Dérivés de la cyclopentanone

Chlorhydrate de diméthylamino-méthyl-2 cyclopentanone



PM: 177,5

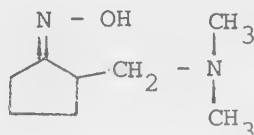
IR : (pastille KBr)

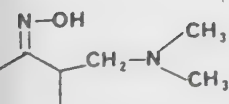
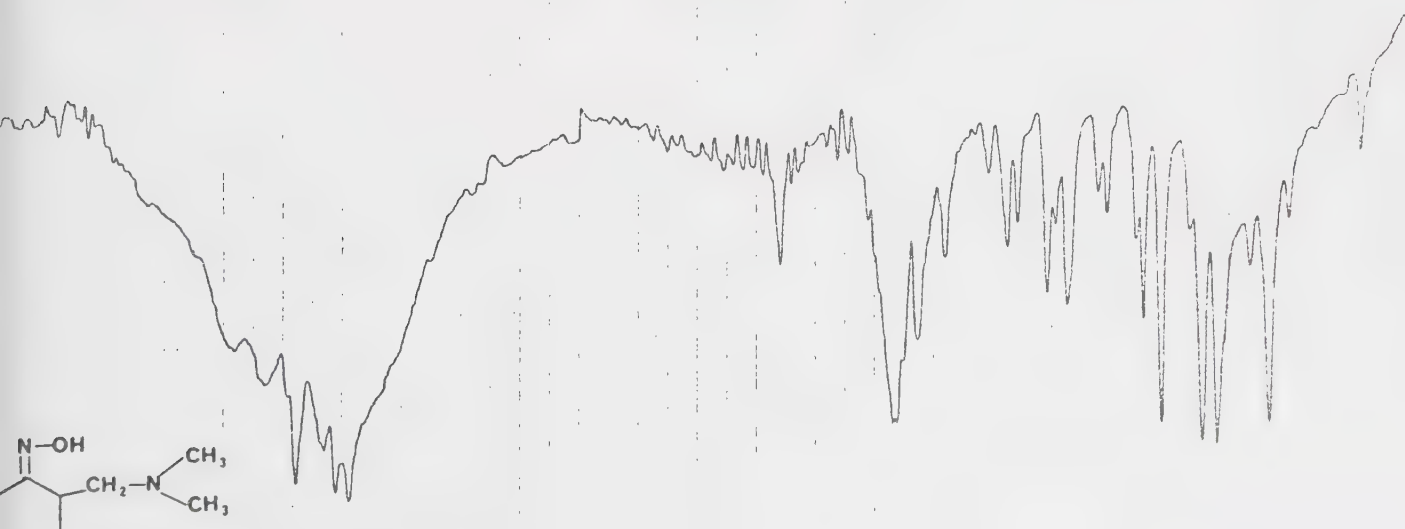
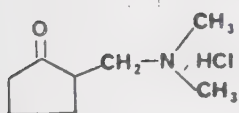
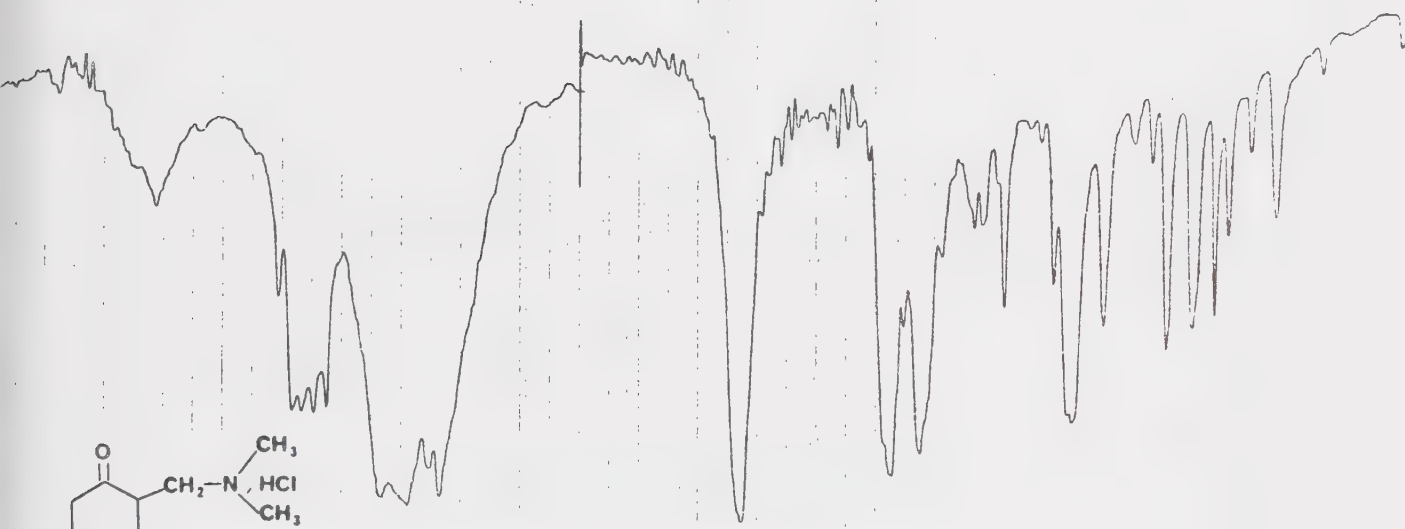
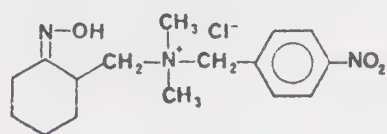
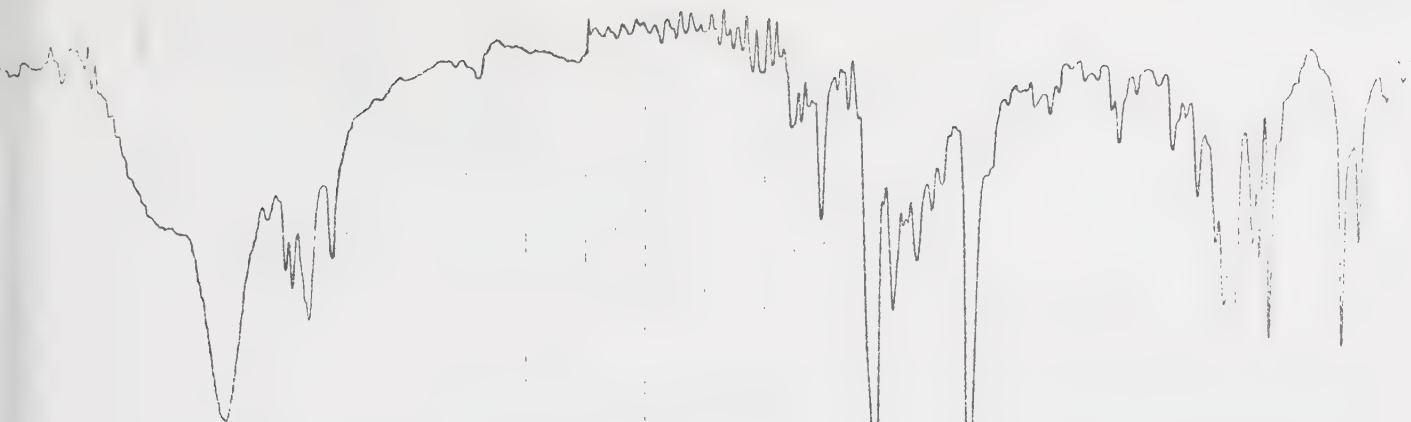
ν C₊ - H : 2840 - 2930 cm^{-1}

ν N - H : 2500 - 2600 cm^{-1}

ν C = O : 1730 cm^{-1}

Diméthyl-amino-méthyl-2 cyclopentanone oxime





PM : 141

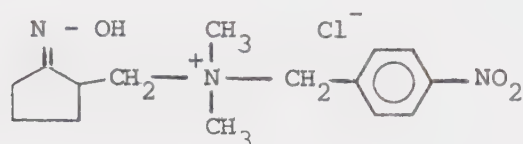
IR (pastille KBr)

ν O - H : 3060 - 3200 cm^{-1}

ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}

ν C = N : 1655 cm^{-1}

Chlorure de paranitrobenzyl, (hydroxymino- 2 cyclopentyl)
méthyl, diméthyl ammonium



PM: 327,5

IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3220 cm^{-1}

ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}

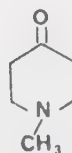
ν C = N : 1660 cm^{-1}

δ (noyau aromatique) : 750 - 740 cm^{-1}

ν NO₂ : 1360 et 1520 cm^{-1}

D - Dérivés de la N-méthyl pipéridone-4

N - méthyl pipéridone-4

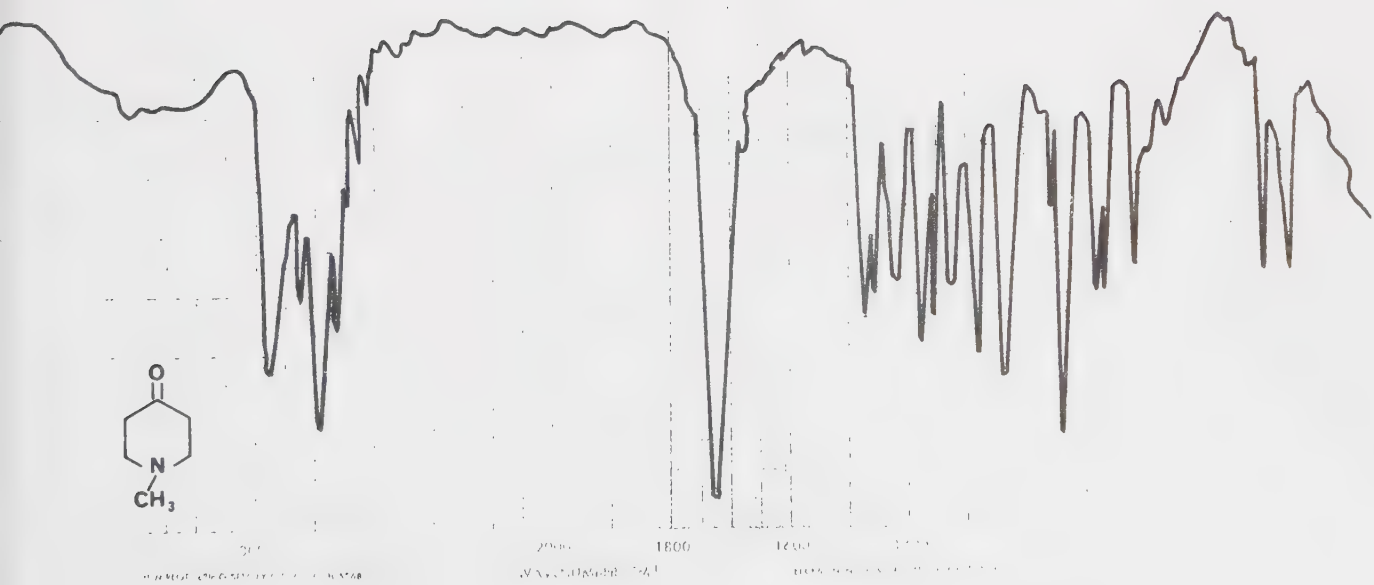
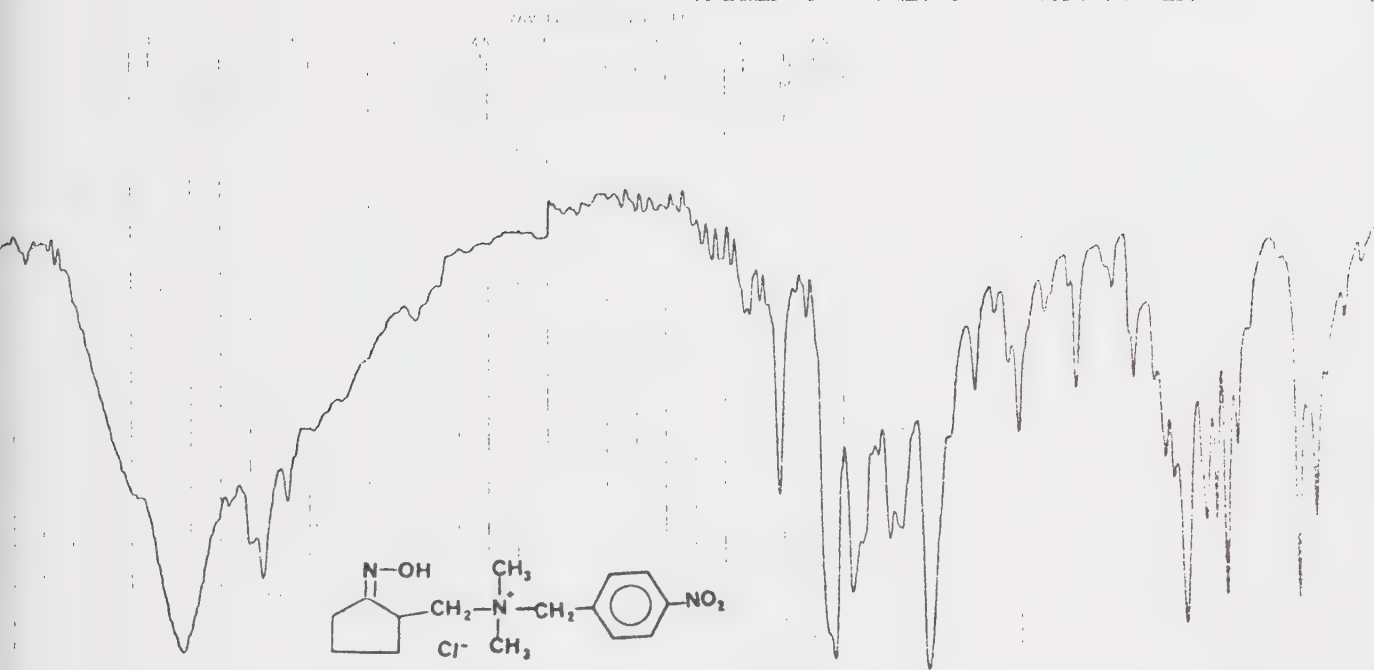


PM: 113

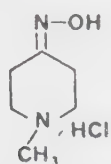
IR : (film liquide)

ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}

ν C = O : 1730 cm^{-1}



Chlorhydrate de N-méthyl piperidone-4 oxime



PM : 164,5

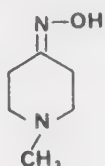
IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3060 - 3150 cm^{-1}

ν^+ N - H : 2650 - 2730 cm^{-1}

ν C = N : 1655 cm^{-1}

N-méthyl pipéridone-4 oxime



PM : 128

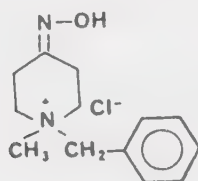
IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3060 - 3200 cm^{-1}

ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}

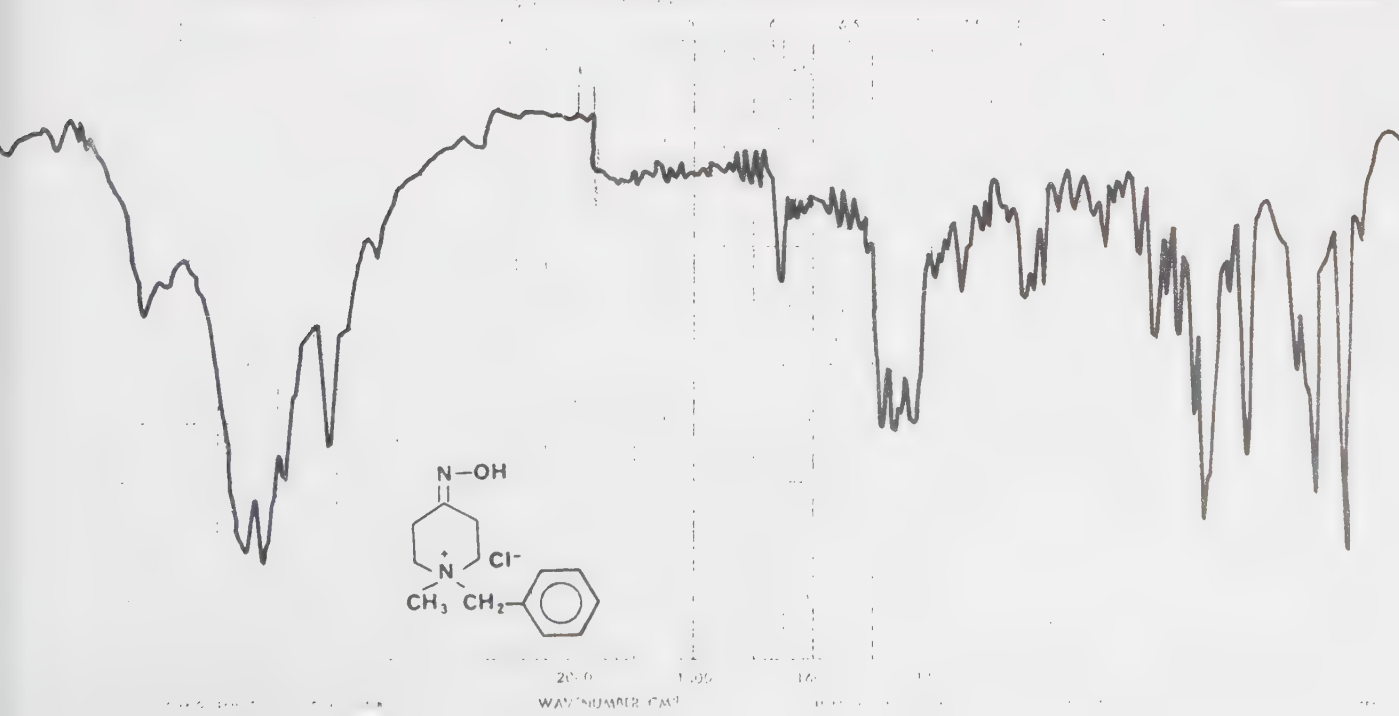
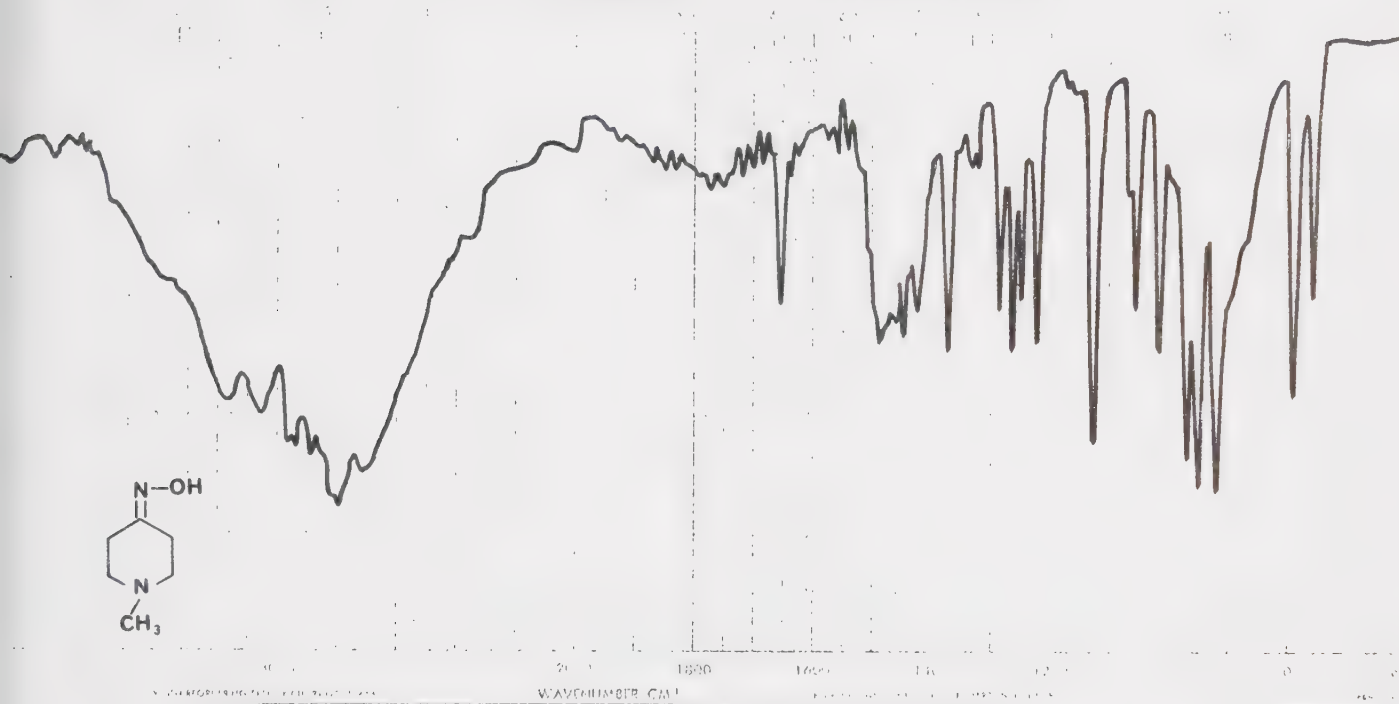
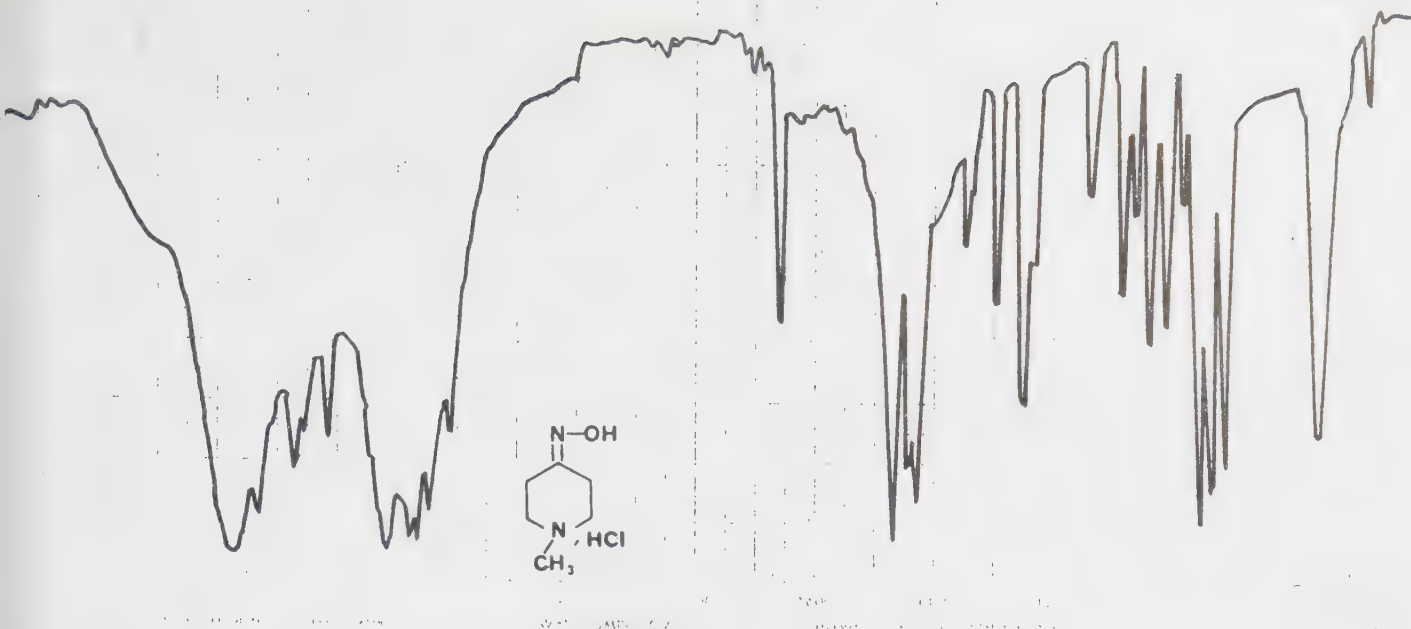
ν C = N : 1650 cm^{-1}

Chlorure de N-benzyl N-méthyl, hydroxymino-4 pipéridinium



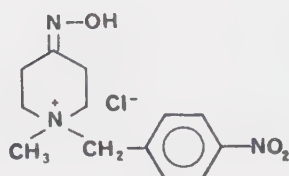
PM : 254,4

IR : (pastille KBr)



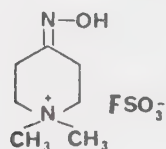
ν O - H : 3100 - 3400 cm^{-1}
 ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}
 ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}
 ν C = N : 1650 cm^{-1}
 δ (noyau aromatique) : 700 - 750 cm^{-1}

Chlorure de N-para nitrobenzyl, N-méthyl, hydroxymino-4, pipéridinium

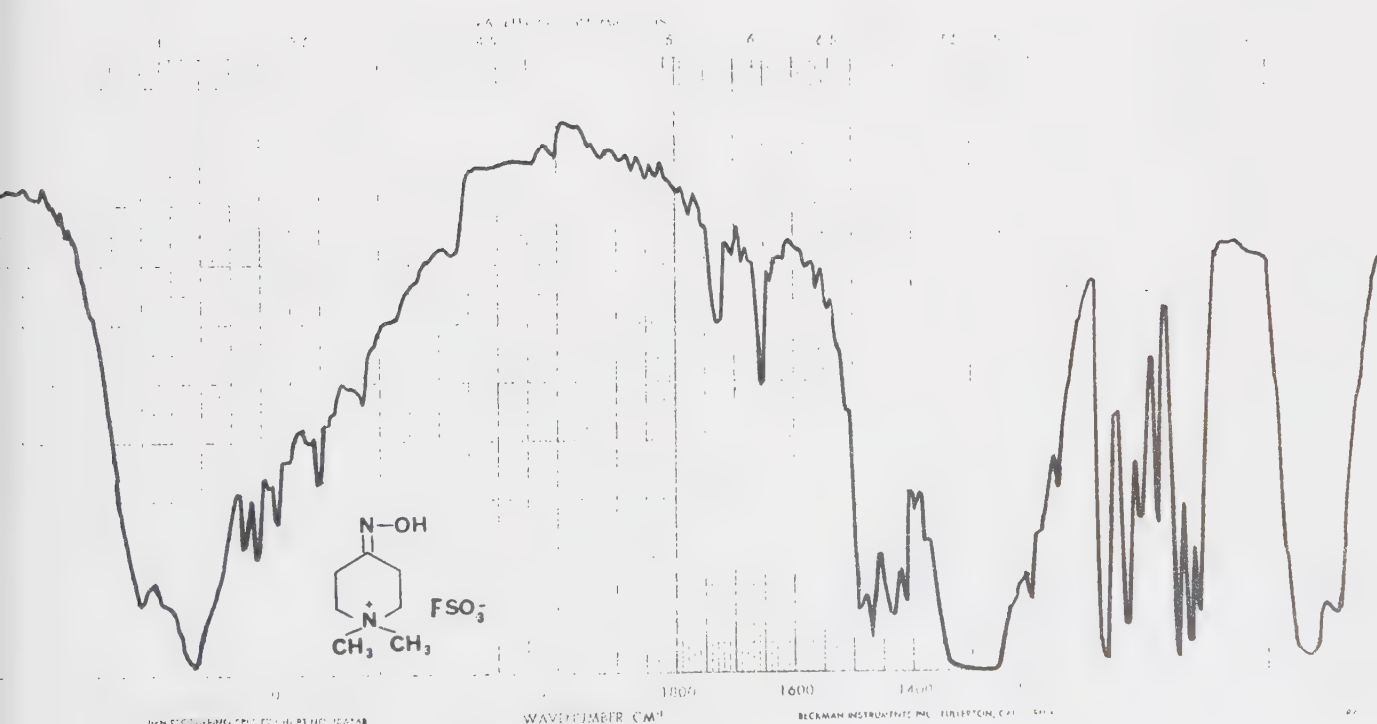
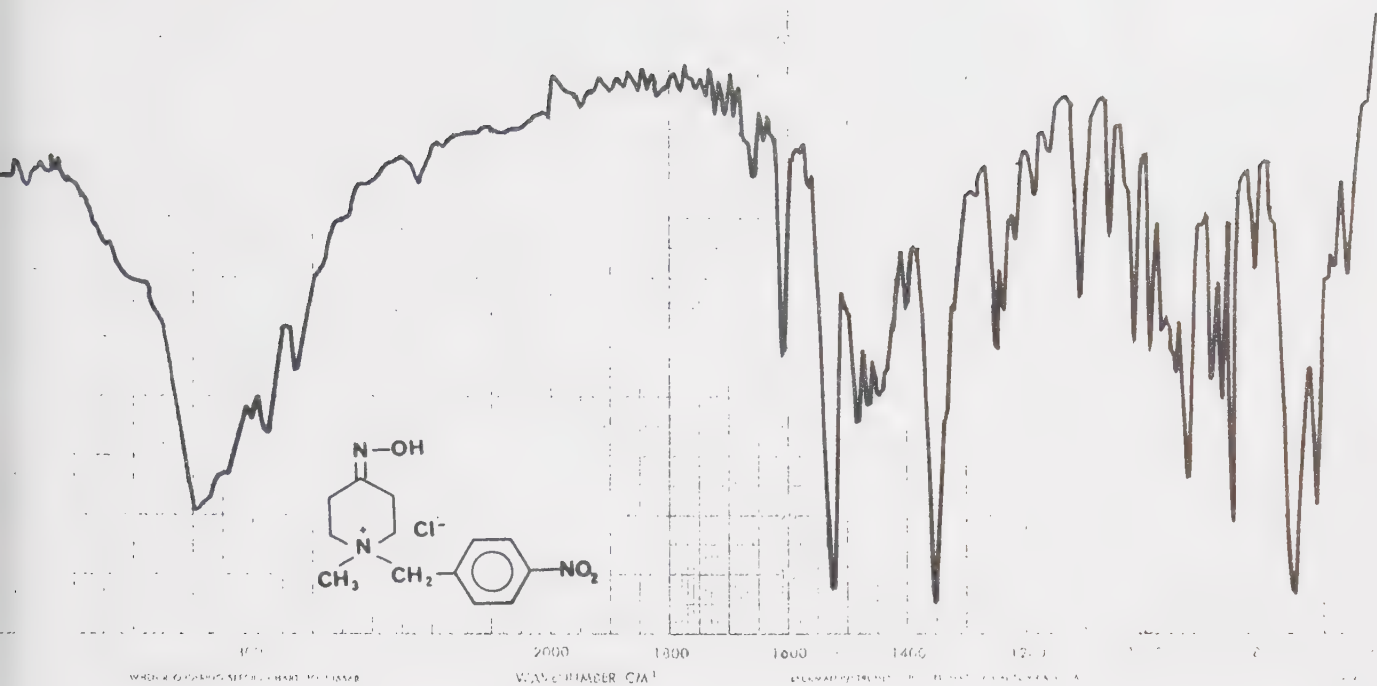


PM : 299,5
 IR : (pastille KBr)
 ν O - H : 3200 cm^{-1}
 ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}
 ν C = N : 1655 cm^{-1}
 ν NO₂ : 1350 cm^{-1} et 1520 cm^{-1}
 δ C - H aromatique : 710 - 750 cm^{-1}

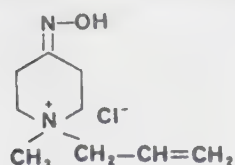
Fluosulfonate de N-N-diméthyl, hydroxymino-4, pipéridinium



PM : 242
 IR : (pastille KBr)
 ν O - H : 3200 - 3450 cm^{-1}
 ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}
 ν C = N : 1650 cm^{-1}
 (FSO₃⁻) : 740 et 1350 cm^{-1}



Chlorure de N-allyl, N-méthyl, hydroxymino-4, pipéridinium



PM : 204,5

IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3050 - 3200 cm^{-1}

ν = C - H allyl : 2990 cm^{-1}

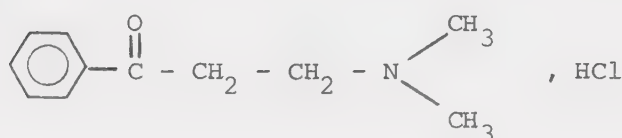
ν - N - CH₃ : 2800 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

δ = CH₂ : 870 - 950 cm^{-1}

E - Dérivés de l'acétophénone

Chlorhydrate de β ,N-N diméthylamino propiophénone



PM : 213,5

IR : (pastille KBr)

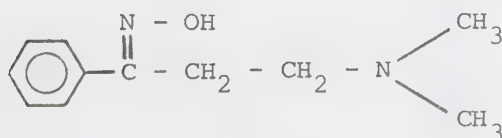
ν N⁺ - H : 2400 - 2600 cm^{-1}

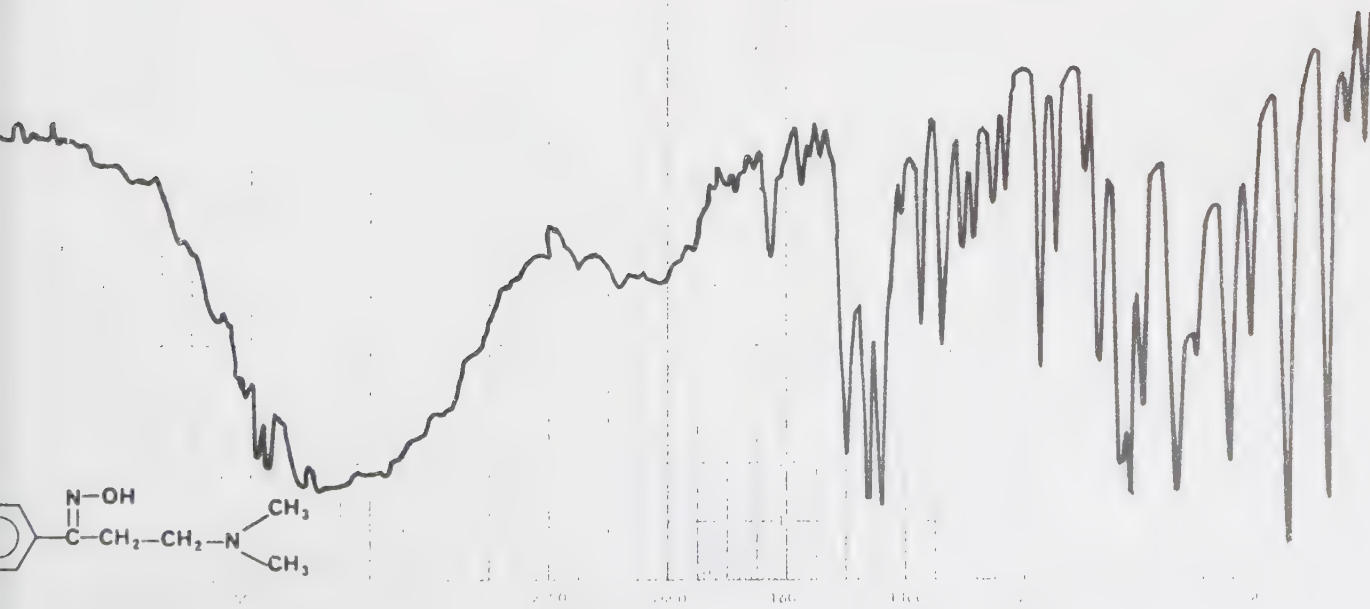
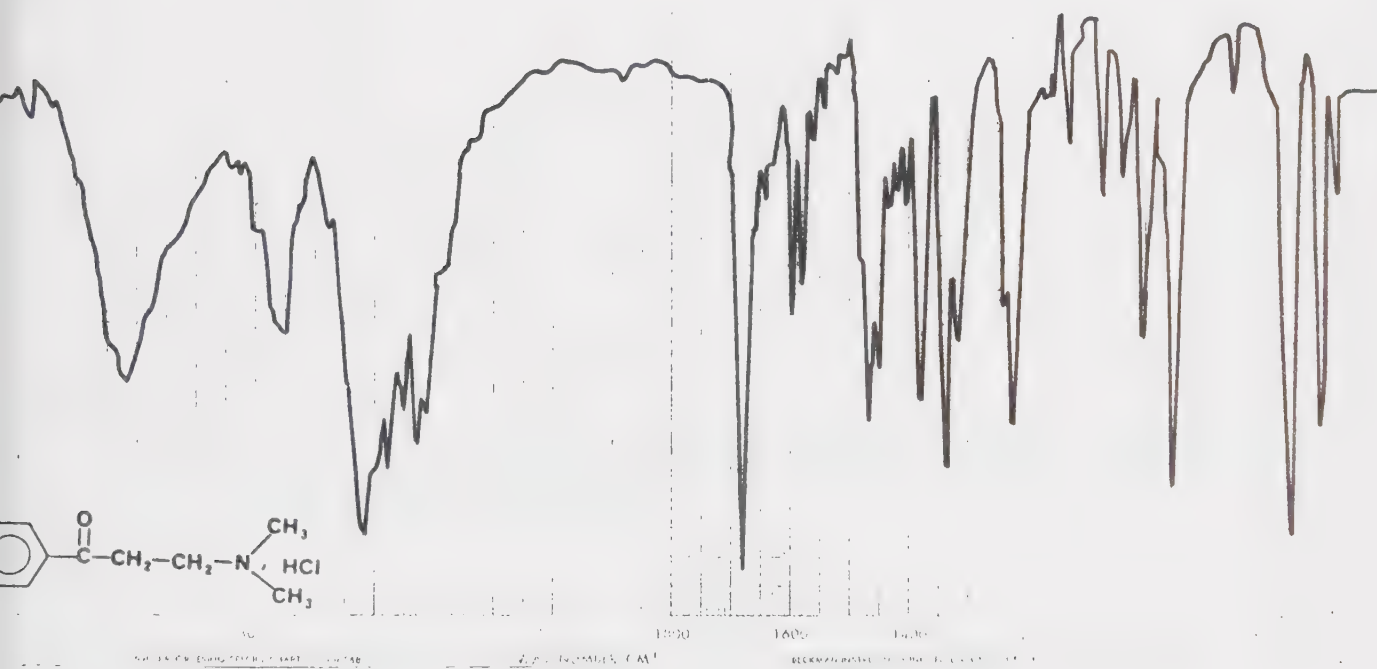
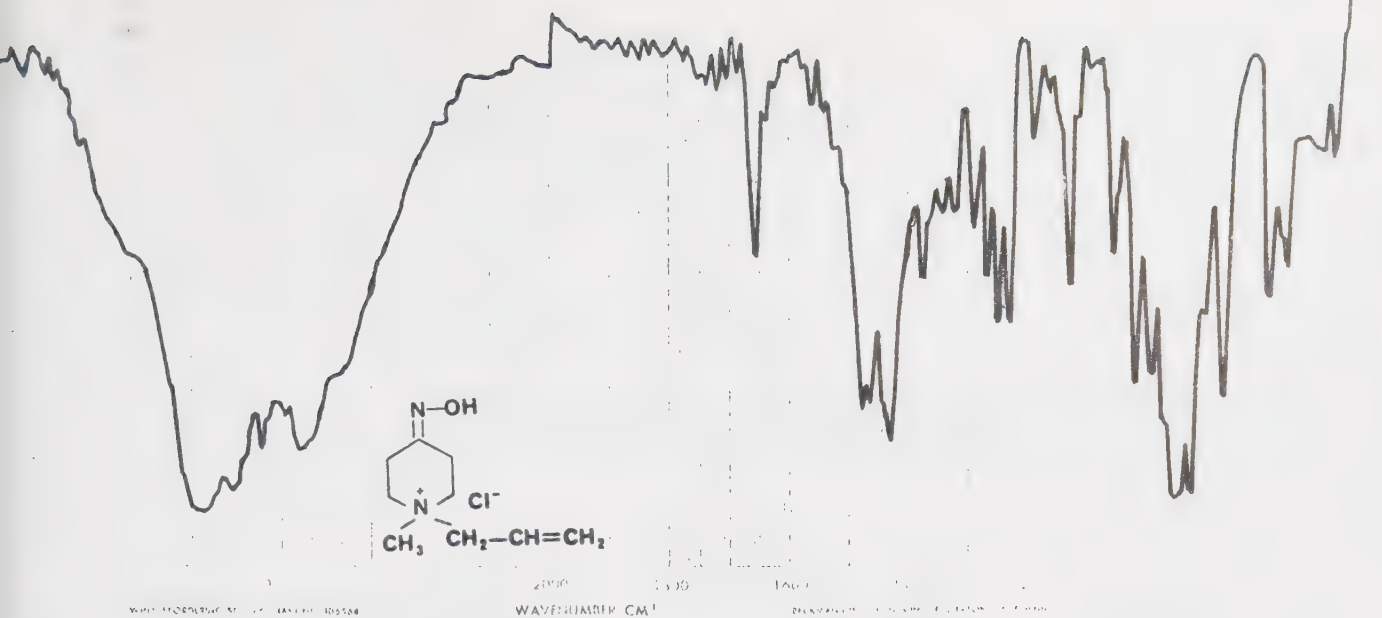
ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}

ν C = O : 1680 cm^{-1}

δ noyau aromatique : 700 - 750 cm^{-1}

β N-N diméthyl amino propiophénone-oxime





PM : 192

IR : (pastille KBr)

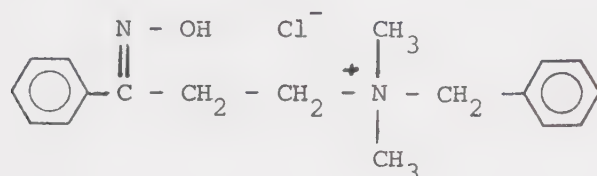
ν O - H : 3100 - 3200 cm^{-1}

ν N - CH₃ : 2800 cm^{-1}

ν C = N : 1630 cm^{-1}

δ C - H aromatique : 690 - 750 cm^{-1}

Chlorure de benzyl, diméthyl (hydroxymino-3 phényl-3)
propyl ammonium



PM : 318,5

IR : (pastille KBr)

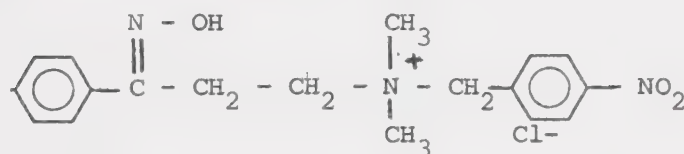
ν O - H : 3100 cm^{-1}

ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}

ν C = N : 1630 cm^{-1}

δ C - H aromatique : 690 - 750 cm^{-1}

Chlorure de paranitrobenzyl, diméthyl (hydroxymino-3
phényl-3) propyl ammonium



PM : 363,5

IR : (pastille KBr)

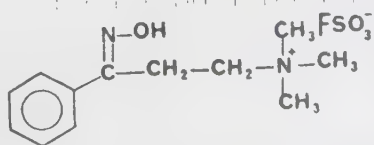
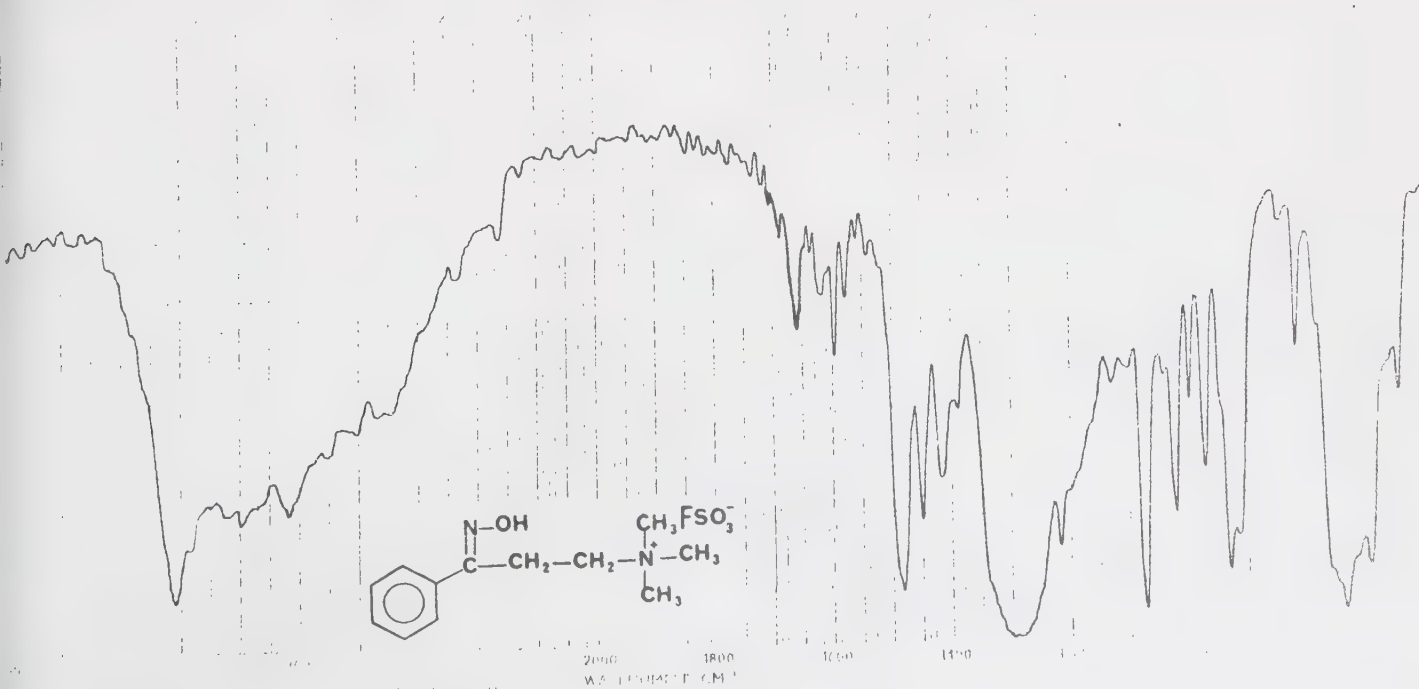
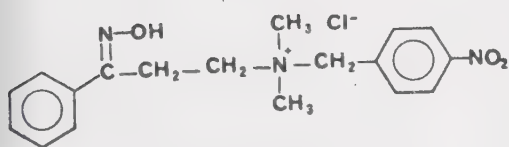
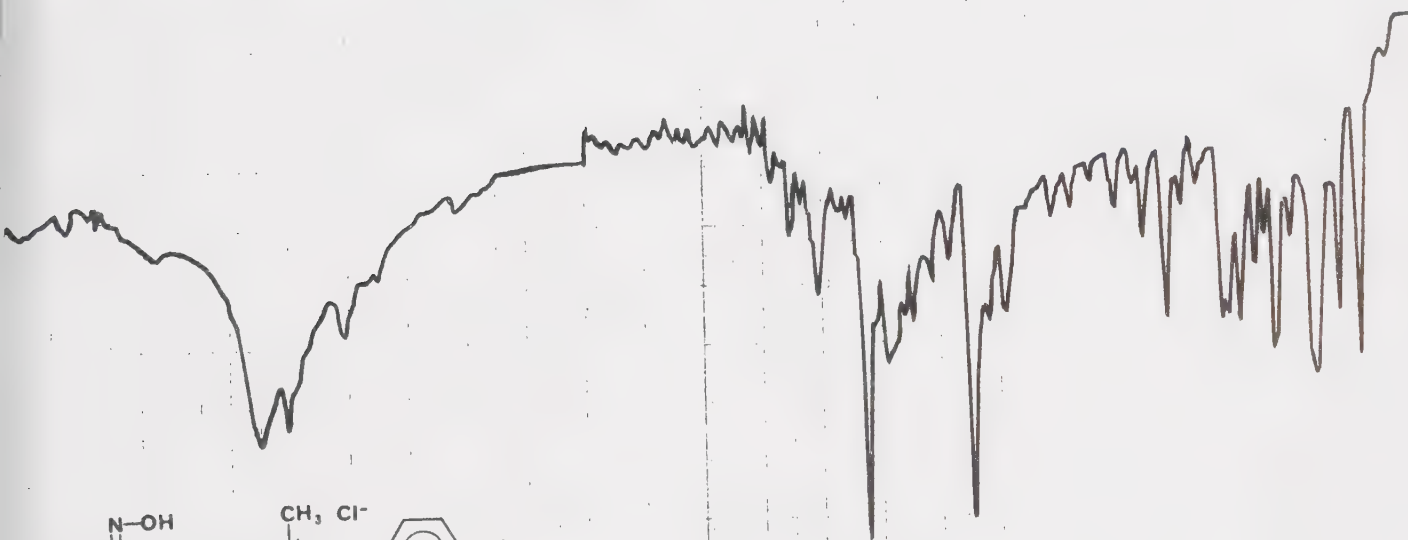
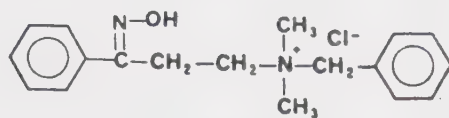
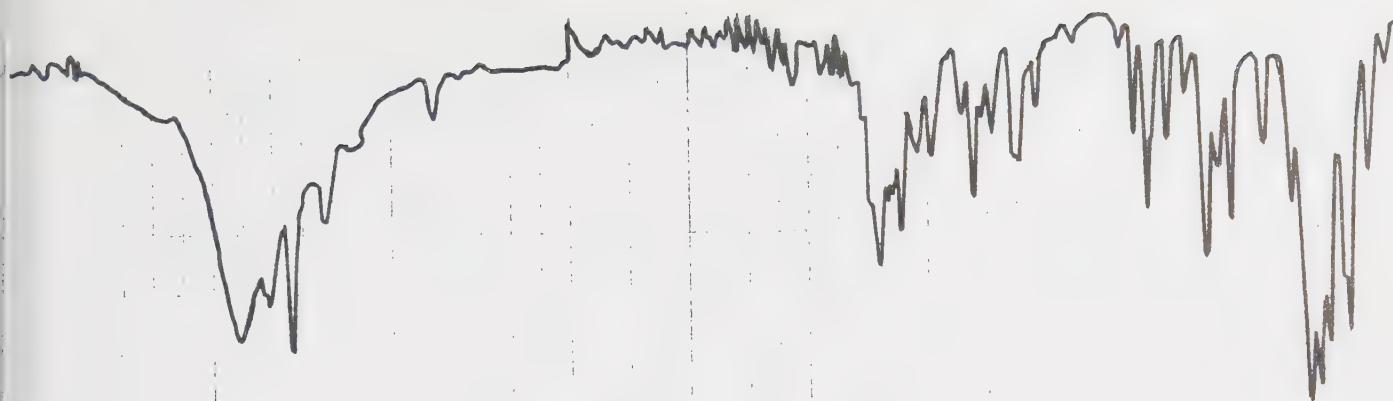
ν O - H : 3100 cm^{-1}

ν C - H aromatique : 3000 cm^{-1}

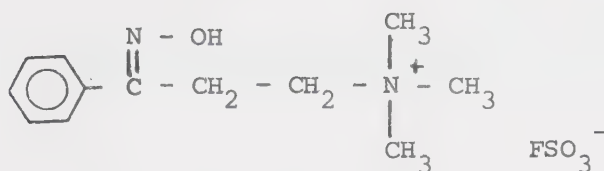
ν C = N : 1650 cm^{-1}

ν NO₂ : 1350 et 1530 cm^{-1}

δ C - H aromatique : 690 cm^{-1} , 750 cm^{-1}



Fluorosulfonate de triméthyl (hydroxymino-3, phényl-3)
propyl ammonium



PM : 306

IR : (pastille KBr)

ν O - H : 3410 cm^{-1}

ν C - H aromatique : 3020 cm^{-1}

ν C = N : 1650 cm^{-1}

(FSO_3^-) : $750 - 1320 \text{ cm}^{-1}$

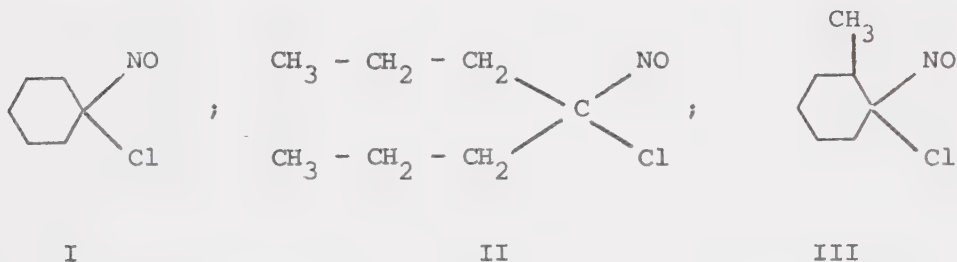
IV - DONNEES SPECTRALES ET ANALYTIQUES COMMUNES AUX COMPOSES CHLORONITROSES GEMINES

A - BIBLIOGRAPHIE

Nos recherches bibliographiques ont montré une carence quasi totale de la littérature quant à l'étude spectrale des dérivés gem-chloronitrosés (I.R., R.M.N., spectrométrie de masse, microanalyse...).

Seule la spectrométrie U.V. visible a retenu l'attention de certains auteurs qui ont travaillé sur des composés chloronitrosés monofonctionnels.

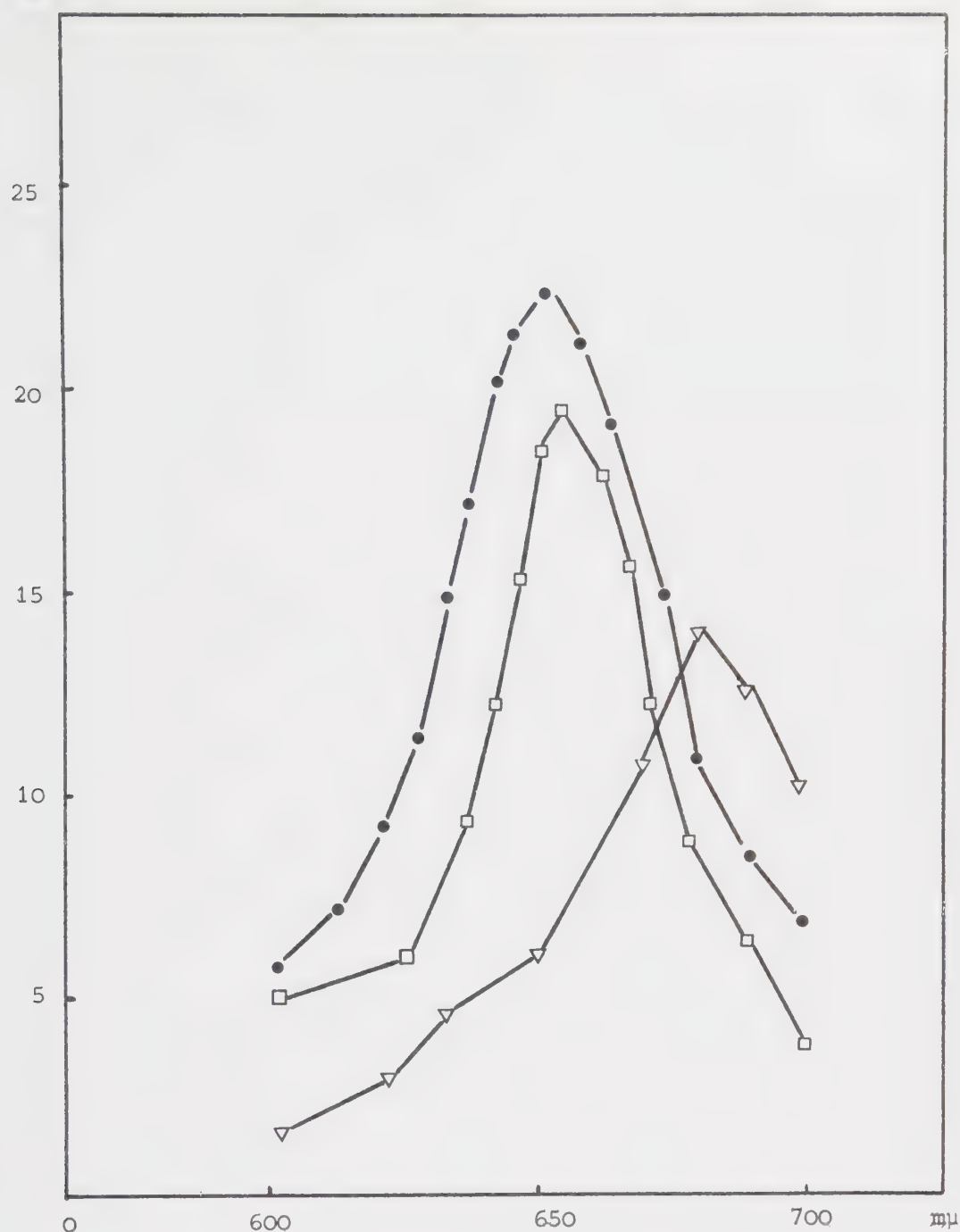
Ainsi MULLER (35) rapporte le spectre d'absorption en UV visible de trois composés chloronitrosés



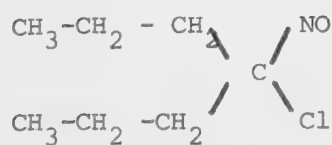
et a effectué la mesure de leur λ_{max} et coefficient moléculaire d'extinction ϵ_{max} : (Figure A).

Plus tard, KOSINSKY (16) rapporte une étude assez sommaire sur les spectres d'absorption en ultraviolet et dans le visible d'une série de composés chloronitrosés dont les résultats figurent dans le tableau 12.

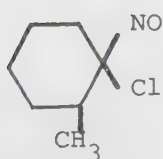
FIGURE A



●-●-●- $\lambda_{\max} = 655 \text{ m}\mu$: $\epsilon_{\max} = 22$ (dans cyclohexane)

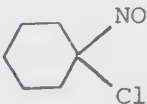


□-□-□- $\lambda_{\max} = 660 \text{ m}\mu$: $\epsilon_{\max} = 16,2$ (dans l'éthanol)



▽-▽-▽- $\lambda_{\max} = 680 \text{ m}\mu$: $\epsilon_{\max} = 14,2$ (dans l'éthanol)

TABLEAU 12

Composés gem chloronitrosés	λ max	λ max
	Isooctane	Méthanol
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650 nm	640 nm
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650	650
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650	650
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650	650
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_{11} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650	650
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	660	-
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	650	-
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 \diagdown \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} \diagup \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{Cl} \end{array}$	660	660
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	660	-
	655	-

B - DONNEES EXPERIMENTALES GENERALES

1) Les mesures en U.V. visible que nous avons faites sur les composés gem-chloronitrosés synthétisés au laboratoire, confirment les résultats de la littérature et les spectres d'absorption enregistrés sur spectrophotomètre U.V. Beckman ont tous des caractéristiques voisines.

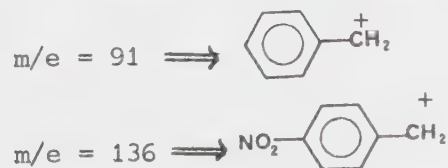
En effet tous les spectres présentent une bande large avec un maximum d'absorption $\lambda_{\text{max}} = 635 - 660 \text{ nm}$.

Cette bande d'absorption correspond à la transition ($n \rightarrow \pi^*$) du groupement nitrosé ($N = O$)

2) Les spectres I.R. enregistrés sur spectrophotomètre Beckman (accuLab 1) présentent tous une bande d'absorption intense à $1580 - 1590 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique de la fonction nitroso ($\nu N = O$)

3) La spectrométrie de masse des dérivés chloronitrosés ammoniums quaternaires réalisée sur l'appareil A.E.I. MS 902 à impact électronique n'a pas été fructueuse et nous n'avons jamais pu obtenir le pic moléculaire; cela est très probablement dû à la fragilité de ces produits à haute température. En effet nous avons constaté qu'à la fusion, ces produits gem chloronitrosés se décomposent pour donner un résidu goudronneux.

Néanmoins, les spectres de masse présentent des pics correspondant à la fragmentation de l'ammonium quaternaire et ayant pour :



Ainsi le passage de l'azote de la forme ammonium quaternaire à la forme amine libre, fragilise la molécule et entraîne sa décomposition thermique.

Nous nous sommes proposés alors d'effectuer les spectres de masse sur un spectrographe à désorption de champ, lequel permet d'obtenir les spectres de masse de molécules ionisées, sans risque de décomposition.

A titre d'essai nous avons réalisé le spectre de deux composés chloronitrosés ammoniums quaternaires.



a) On note dans le spectre l'apparition du pic moléculaire du cation, ce que nous n'avons jamais pu voir dans les spectres de masse réalisés avec l'appareil à impact électronique.

b) Le temps de désorption est très court et la production d'ions est intense et brutale ce qui n'a pas permis de réaliser les spectres dans de bonnes conditions.

c) La présence d'anions tel que BF_4^- et surtout FSO_3^- ou encore Cl^- entraîne la destruction des filaments émetteurs et cela est dû au courant d'ions intense et de courte durée induit par ces anions entre les électrodes.

d) Il semble que les anions I^- sont conseillés dans ces cas, mais la réactivité de l'anion I^- rend instables les dérivés gem chloronitrosés correspondants et par conséquent ce travail n'a pu être réalisé.

Nous rapporterons néanmoins les spectres de masse effectués sur les dérivés gem chloronitrosés choisis.

4) Spectrométrie RMN

Grâce à l'appareil HITACHI-PERKIN ELMER "High Resolution NMR Spectrometer R-24 B" à 60 MHz, mis à la disposition des chercheurs de certains laboratoires de l'U.E.R. de Pharmacie de LYON, nous avons pu réaliser avec facilité tous les spectres RMN du proton des dérivés gem chloronitrosés synthétisés au laboratoire.

Les solvants utilisés sont soit D_2O , CD_3CN , DMSO (d_6) et quelques fois CD_3OD ou encore acétone d_6 .

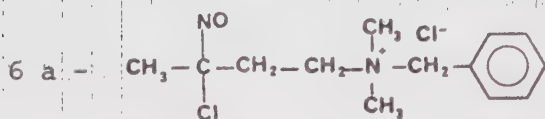
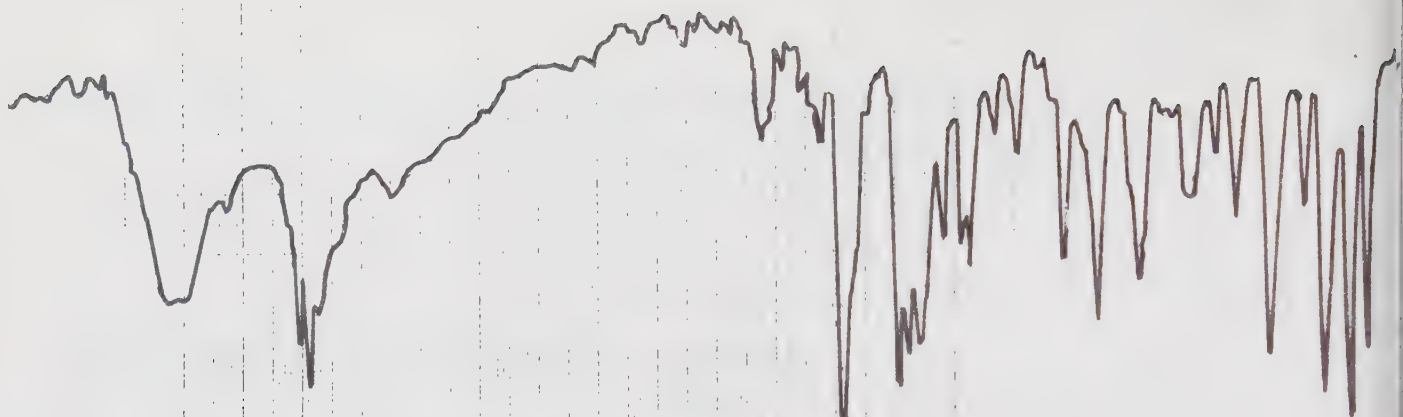
Ainsi nous avons enregistré tous les spectres à 60 MHz, quelques uns à 100 MHz, fait quelques essais d'étalement du spectre par utilisation des terres rares (Europium) et enfin nous avons pu enregistrer quelques spectres RMN du ^{13}C .

Les spectres enregistrés à 60 MHz présentent pour la plupart plusieurs pics regroupés en un massif dont l'interprétation n'est pas facile au premier ordre.

L'enregistrement de certains spectres à 100 MHz n'a pas amené une modification notable quant à l'aspect des pics ni à l'étalement du spectre.

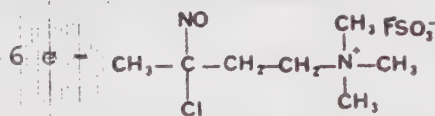
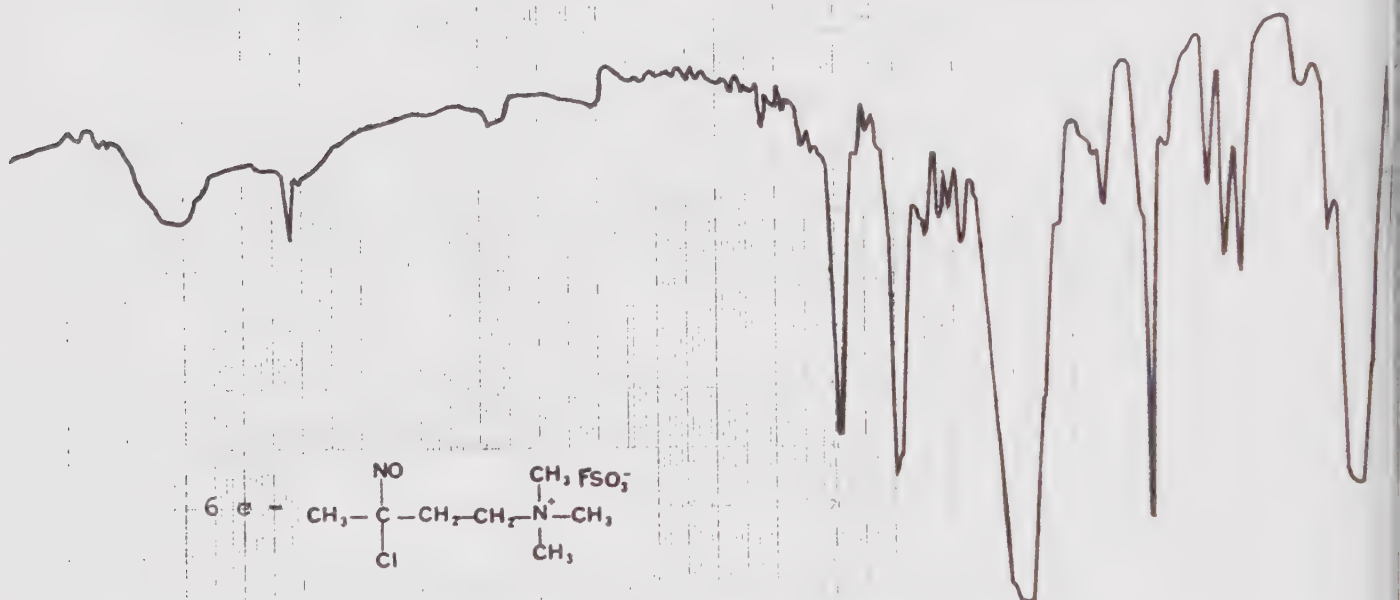
L'utilisation des complexes de l'Europium $(DPM)_3 Eu$ dans le but de déplacer certains pics du spectre n'a pas donné non plus les résultats escomptés, car ces complexes ne sont pas solubles dans les solvants tels que l'acétonitrile ou le DMSO ou l'eau.

Enfin, nous avons eu recours à la RMN du ^{13}C laquelle a complété la RMN du proton et a apporté donc une confirmation de la structure des dérivés gem chloronitrosés ammoniums quaternaires.

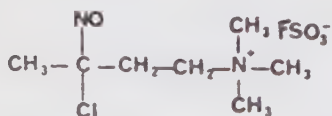


1000 CM⁻¹

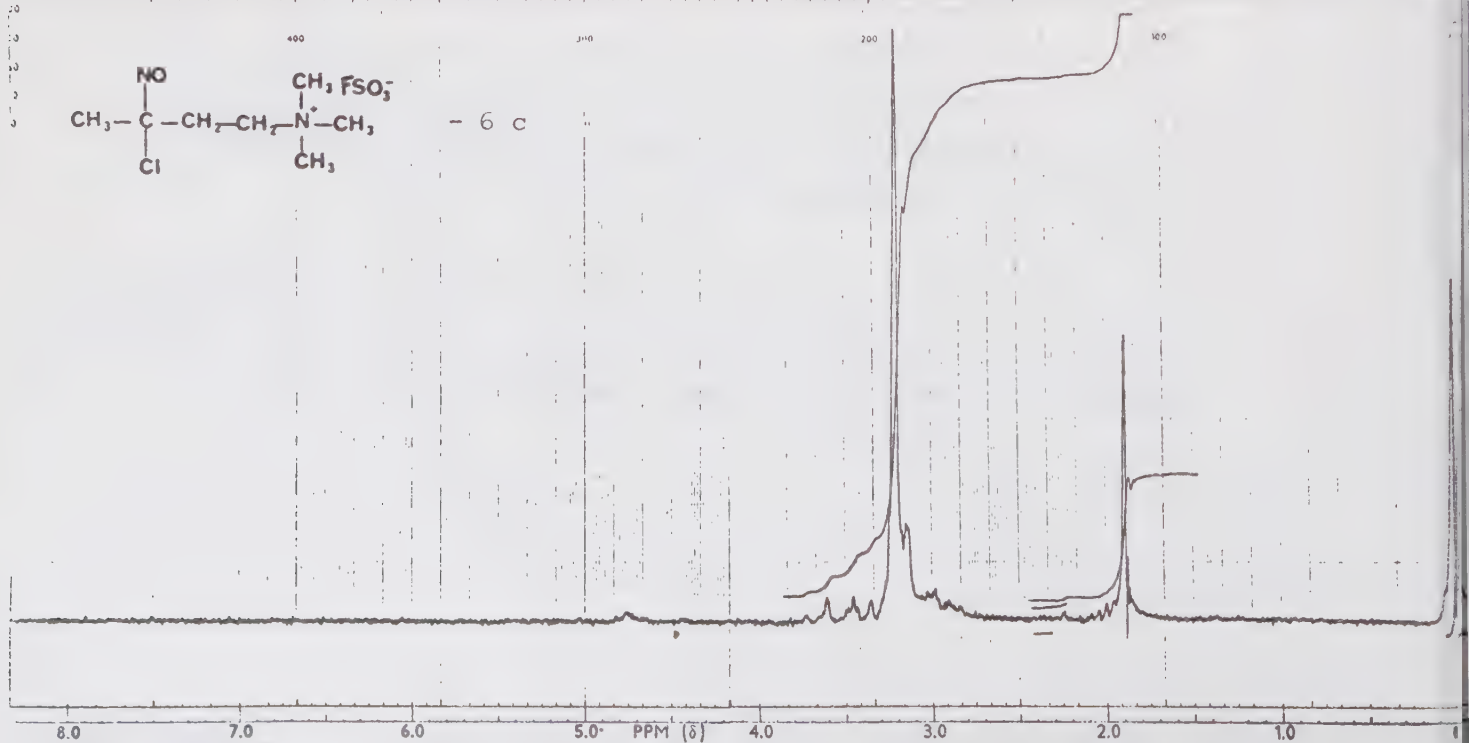
WAVENUMBER (CM⁻¹)



2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 PPM (τ)

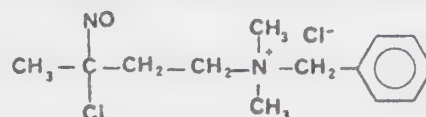


- 6 c



C - SPECTRES PARTICULIERS AUX DIFFERENTS COMPOSES GEM CHLORO NITROSES

1) 6 a - Chlorure de benzyl, (chloro-3, nitroso-3) butyl, diméthyl ammonium



P.M. : 291

P.F. : 126,5°C (appareil Mettler FP1)

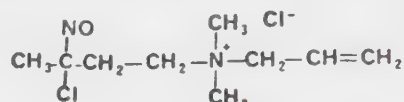
I.R. : (pastille KBr)

ν = CH aromatique : 3010 cm^{-1}

ν N = O : 1590 cm^{-1}

δ aromatique: 700 - 740 cm^{-1}

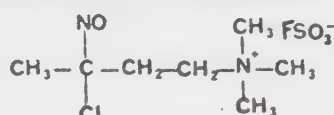
2) 6 b - Chlorure d'allyl (chloro-3, nitroso-3) butyl diméthyl ammonium



P.M. = 241

(Non cristallisé, stable en solution méthanolique)

3) 6 c - Fluosulfonate de (chloro-3, nitroso-3) butyl triméthyl ammonium



P.M. : 278,5

P.F. : 128,5°C (hygroscopique)

I.R. : (pastille KBr)

ν N = O : 1590 cm^{-1}

ν CH₃, CH₂ : 1500 cm^{-1}

ν FSO₃ : 1290 cm^{-1} et 735 cm^{-1}

R.M.N. (CD₃CN, DMSO - TMS)

Proton : Déplacements chimiques

δ S : 1,95 ppm (CH₃ en α de la fonction chloronitrosée)

δ M : 3,7 ppm (CH₂ en α et β de la fonction chloronitrosée)

δ S : 3,5 ppm (CH₃ de l'ammonium quaternaire).

U.V. visible : (CH₃CN pour U.V.)

cuve de 1 cm, vitesse de déroulement 0,5 inch/mn

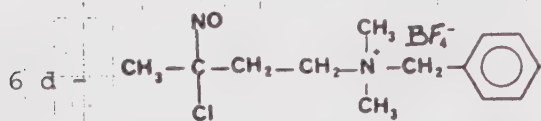
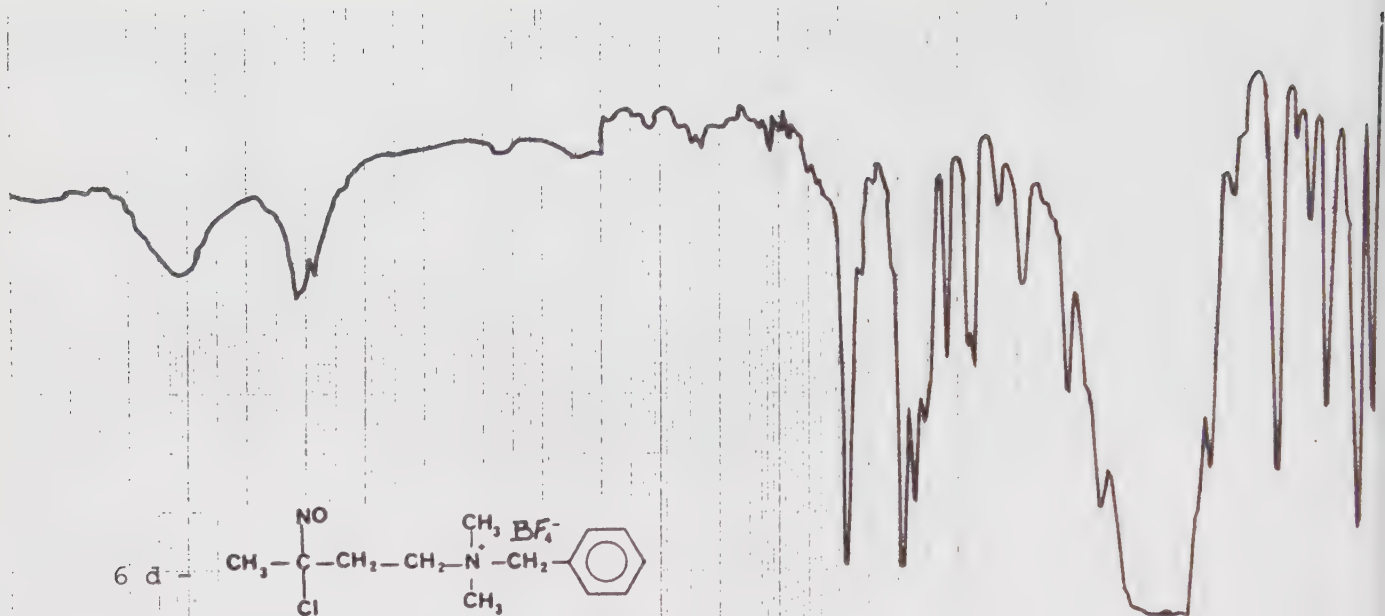
Concentration = 3,74 mg/ml = 1,34 . 10⁻² M/l

λ max = 648 nm ($n \longrightarrow \pi^*$)

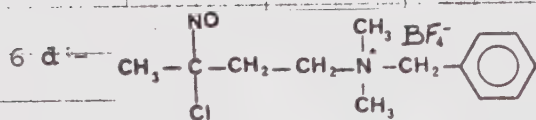
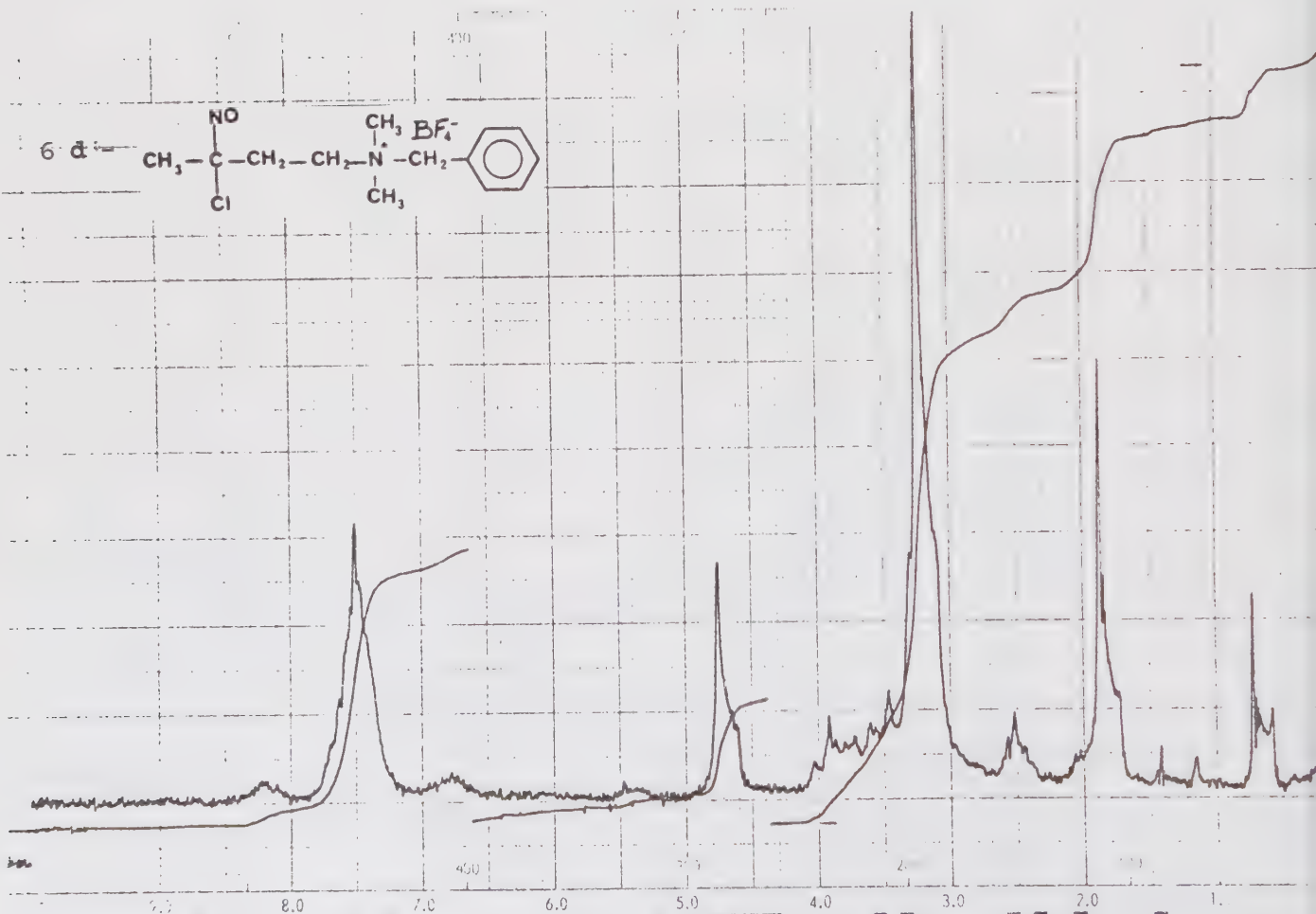
D.O. 648 nm = 0,14

ϵ max = 12

WAVELENGTH (nm)

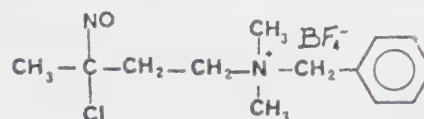


WAVELENGTH (nm)



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.2-7.4 (m, 5H, ArH), 4.3 (m, 2H, CH₂), 3.2 (m, 2H, CH₂), 2.5 (m, 2H, CH₂), 1.0-2.0 (m, 10H, CH₃).
 Solvents: CH₂Cl₂, H₂O, p-Dioxane, CH₃OH, (CH₃)₂SO, (CH₃)₂CO, C₆H₆, C₆H₅Cl.

4) 6 d - Tetra fluoborate de benzyl, (chloro-3, nitroso-3), butyl, diméthyl ammonium



P.M. : 342,5

P.F. : 138°C

I.R. : (pastille KBr)

ν = CH aromatique : 3020 cm^{-1}

ν N = O : 1585 cm^{-1}

ν BF_4 : 1050 cm^{-1}

δ aromatique : 700 - 735 cm^{-1}

R.M.N. (acétone d 6) (proton) (TMS)

δ S : 1,95 ppm (CH_3 en α de la fonction chloronitrosée)

δ M : 3,4 - 3,7 ppm (CH_2 - CH_2 - et CH_3 de l'ammonium quaternaire)

δ S : 4,85 ppm : (CH_2 benzylique)

δ S : 7,65 ppm (noyau aromatique)

U.V. visible : (CH_3CN)

Concentration = 3,52 mg/ml (C_1)

λ max : (C_1) = 648 nm ($n \longrightarrow \pi^*$)

C_2 = 0,352 mg/ml (ν = 1 inch/mn)

λ max: (C_2) = 268 nm , 262 nm , 258 nm , 220 nm (aromatique)

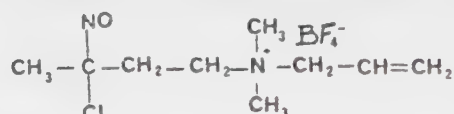
D.O. 648 nm = 0,15

ϵ max 648 nm = 15 ($n \longrightarrow \pi^*$)

D.O. 268 nm = 0,23

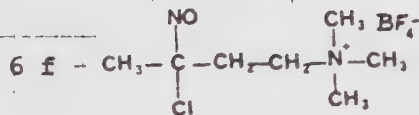
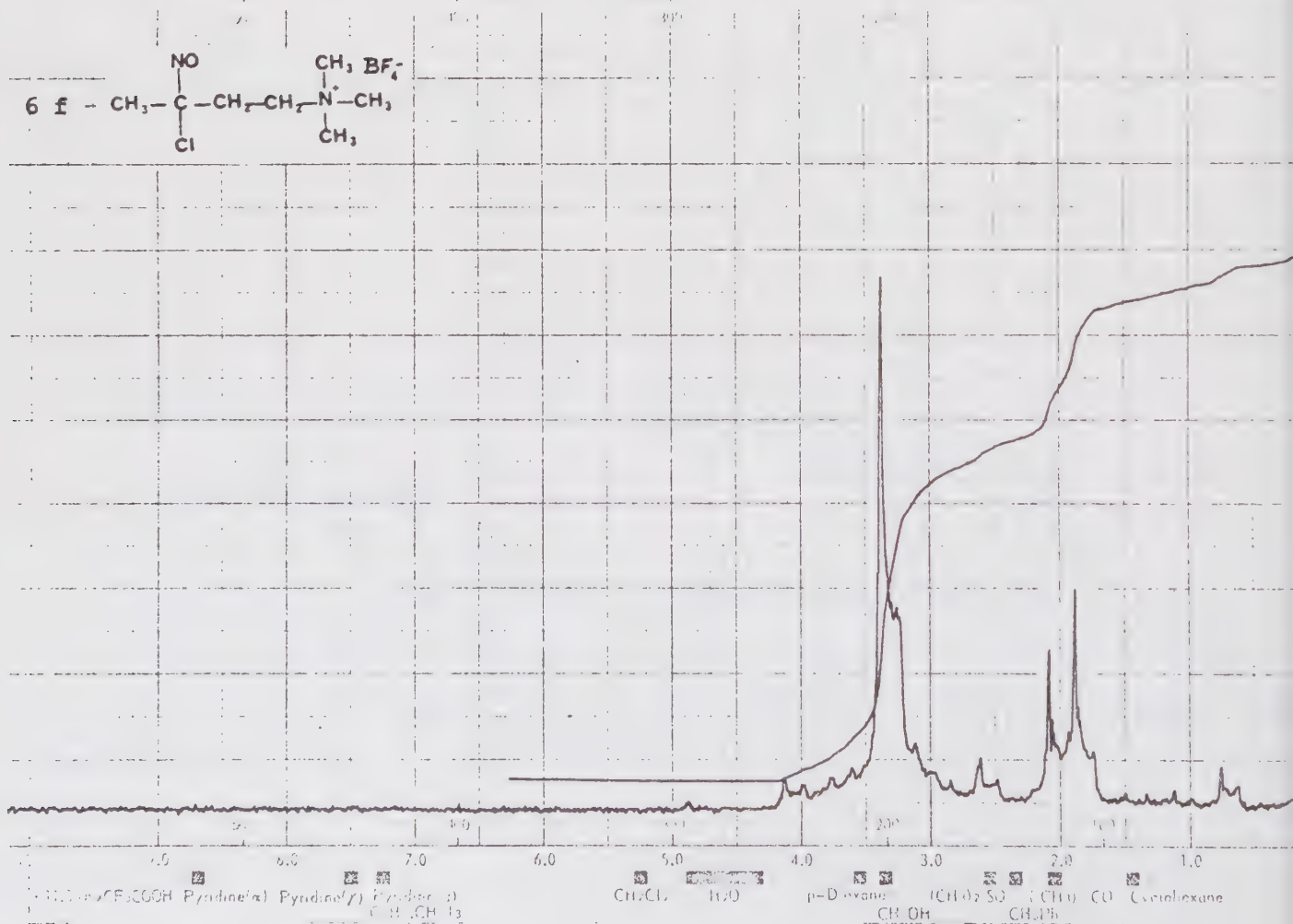
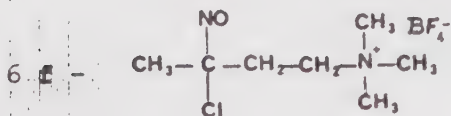
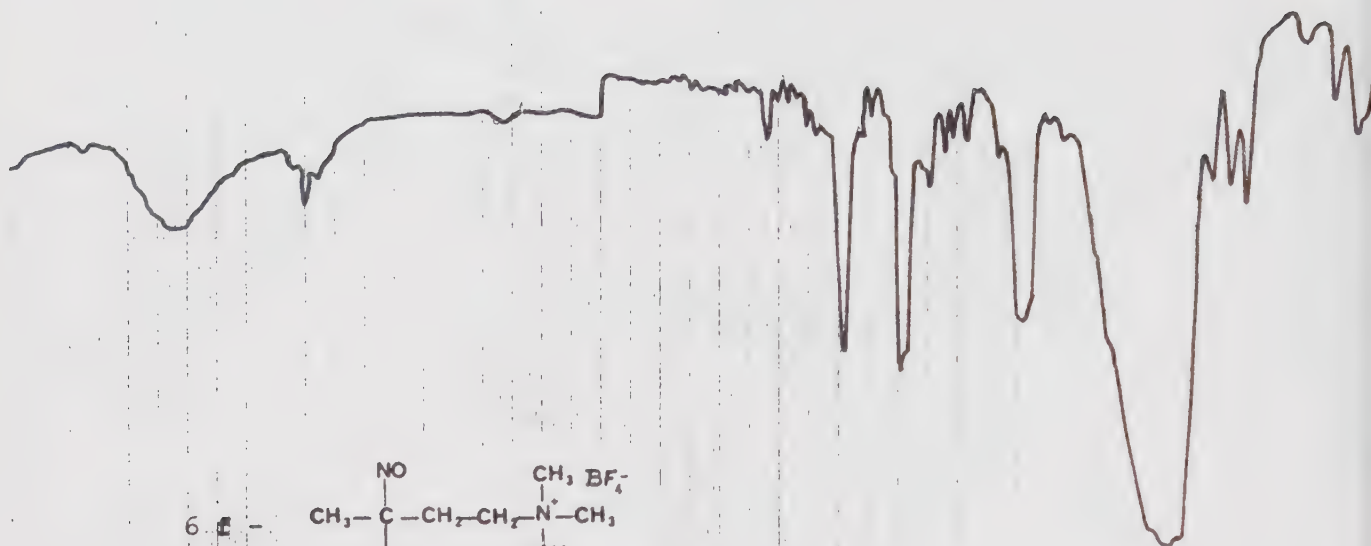
ϵ max 268 nm = 220 ($\pi \longrightarrow \pi^*$)

5) 6 e - Tétrafluoborate d'allyl, (chloro-3, nitroso-3) butyl, diméthyl ammonium



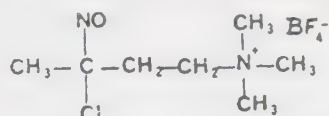
P.M. : 292,5

Non isolé à l'état cristallin = hygroscopique.



CH_3OH CH_3CN CH_3COOH $\text{Pyridine}(\alpha)$ $\text{Pyridine}(\beta)$ $\text{Pyridine}(\gamma)$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ CH_2Cl_2 H_2O $p\text{-Dioxane}$ $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ Cyclohexane

6) 6 f - Tétrahydroborate de (chloro-3, nitroso-3) butyl, triméthyl ammonium



P.M. : 266,5

I.R. : (pastille KBr)

$\nu_{\text{N}=\text{O}} : 1590 \text{ cm}^{-1}$

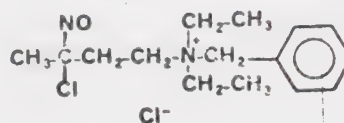
$\nu_{\text{BF}_4} : 1050 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (proton) (acétone d 6 - TMS)

$\delta_{\text{S}} : 1,90 \text{ ppm}$ (CH_3 en α de la fonction chloronitrosée)

$\delta_{\text{M}} : 3,5 - 3,7 \text{ ppm}$ ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ et CH_3 de l'ammonium quaternaire)

7) 6a bis - Chlorure de benzyl, (chloro-3, nitroso-3) butyl, diéthyl ammonium



P.M. : 319

P.F. : 142,6°C

Théorie = 56,60

C %

H %

Th. = 7,28

N % =

Th. = 8,8

Trouvé = 56,72

T. = 7,57

T. = 8,78

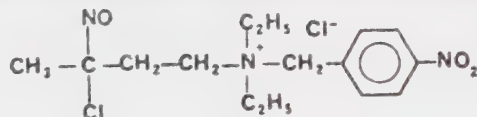
I.R. : (pastille KBr)

$\nu_{\text{CH}_3} : 2990 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{NO}} : 1590 \text{ cm}^{-1}$

$\delta_{\text{aromatique}} : 720 - 760 \text{ cm}^{-1}$

8) 6b bis - Chlorure de paranitrobenzyl, (chloro-3, nitroso-3) butyl, diéthyl ammonium



P.M. : 364

P.F. : 144,8°C

Analyse centésimale :

Th. = 49,45

Th. = 6,36

Th. = 11,53

C %

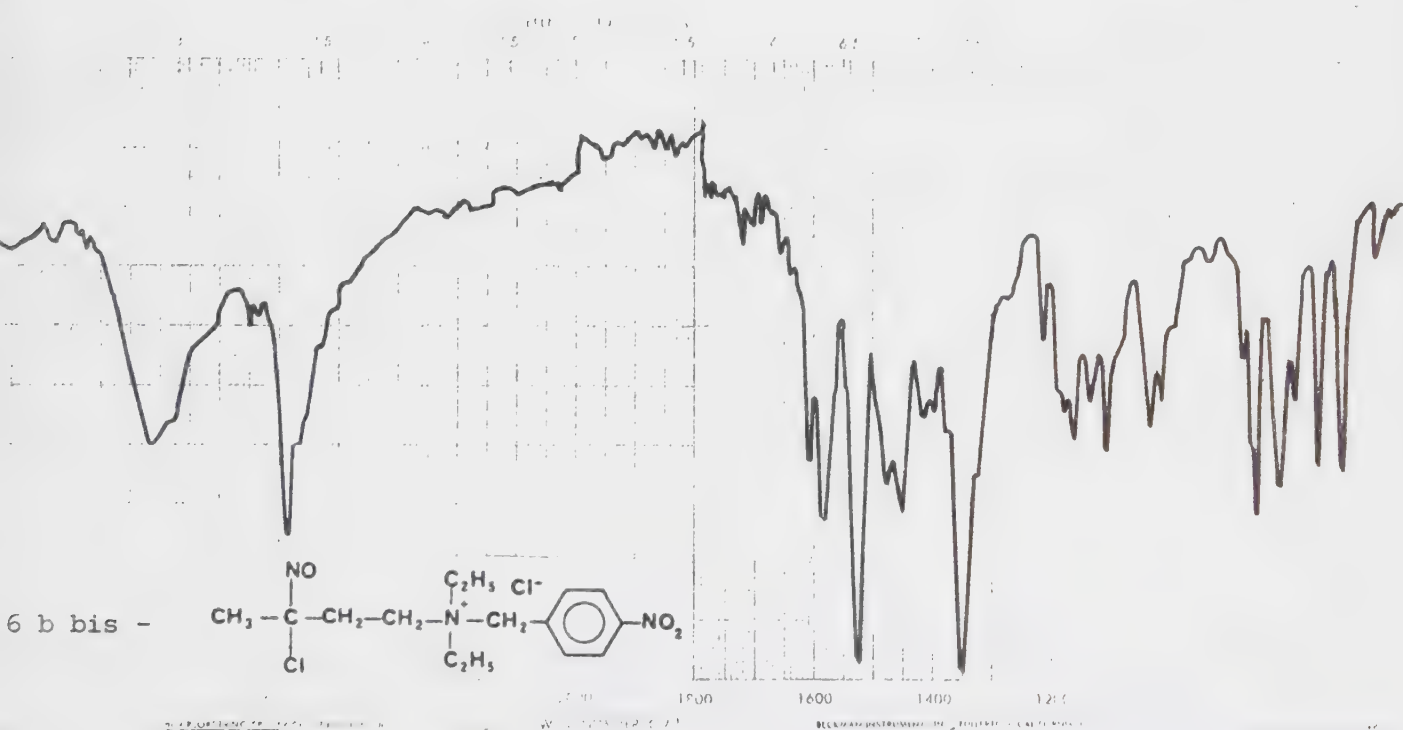
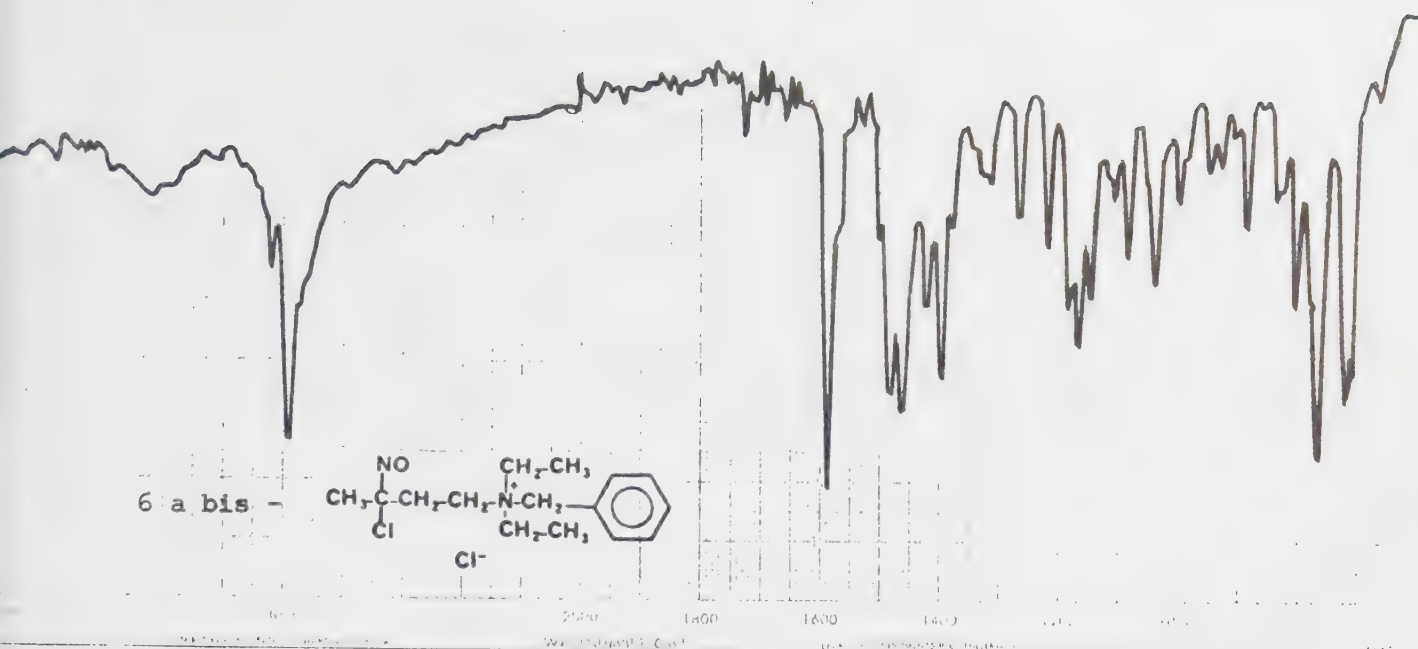
H %

N %

T. = 49,48

T. = 6,71

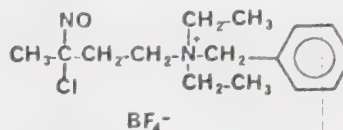
T. = 11,08



I.R. : (pastille KBr)

ν CH₃ : 2990 cm⁻¹
 ν aromatique : 1600 cm⁻¹
 ν N = O = 1590 cm⁻¹
 ν NO₂ : 1525 - 1350 cm⁻¹
 δ aromatique : 700 - 750 cm⁻¹

9) 6d bis -Tetrafluoborate de benzyl (chloro-3, nitroso-3)
 butyl, diéthyl ammonium



P.M. : 370,5

P.F. : 76,2°C (hygroscopique)

Analyse centésimale :

Th. = 48,58	Th. = 6,47	Th. = 7,55
C %	H %	N %
T. = 48,37	T. = 6,29	T. = 7,77

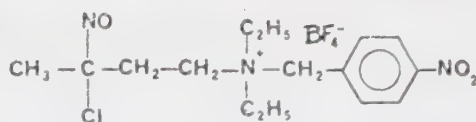
I.R. (pastille KBr)

ν CH₃, CH₂ : 2980 cm⁻¹
 ν N = O : 1580 cm⁻¹
 ν BF₄ : 1050 cm⁻¹
 δ aromatique : 700 - 750 cm⁻¹

R.M.N. du proton (CD₃CN - TMS)

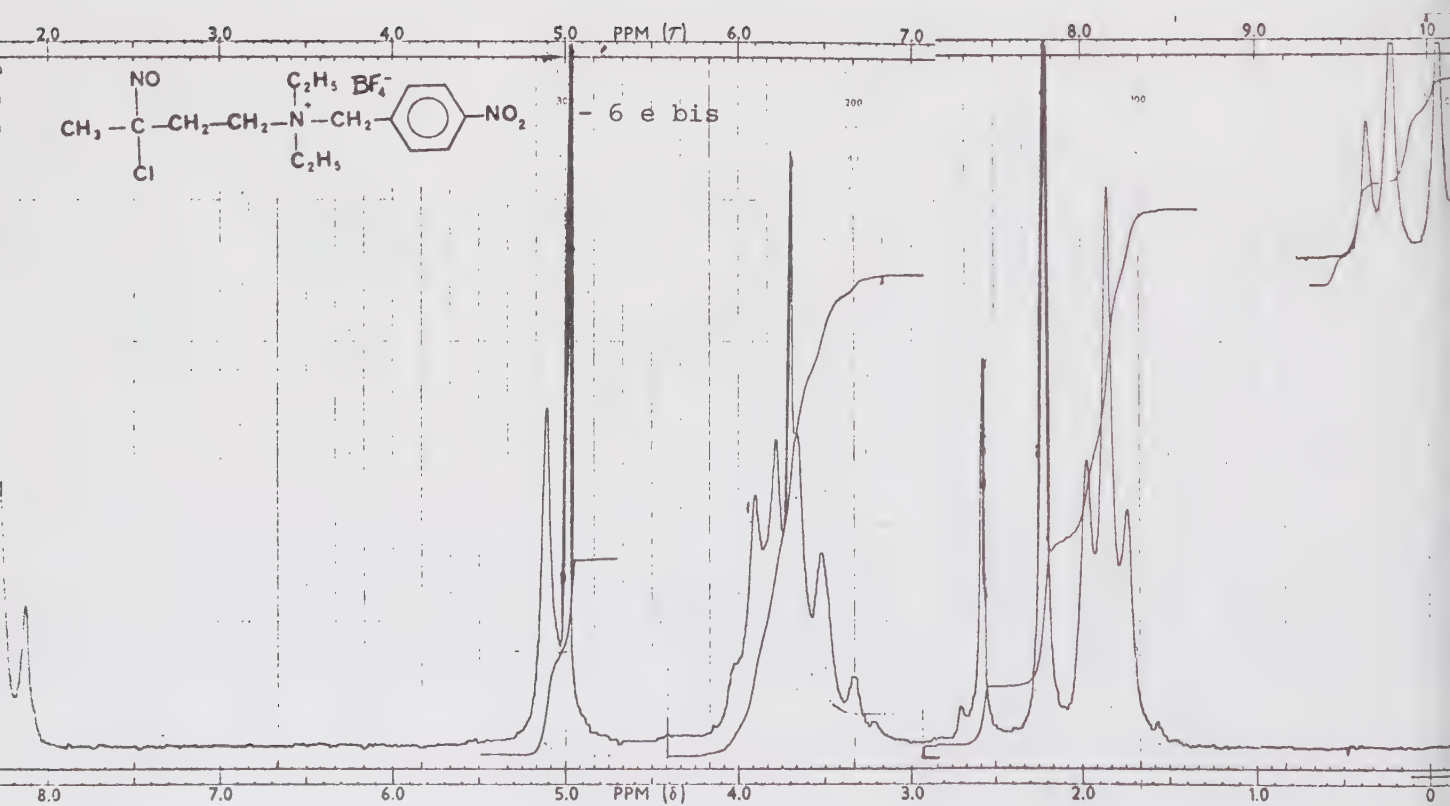
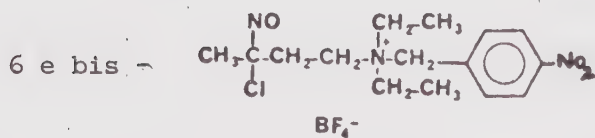
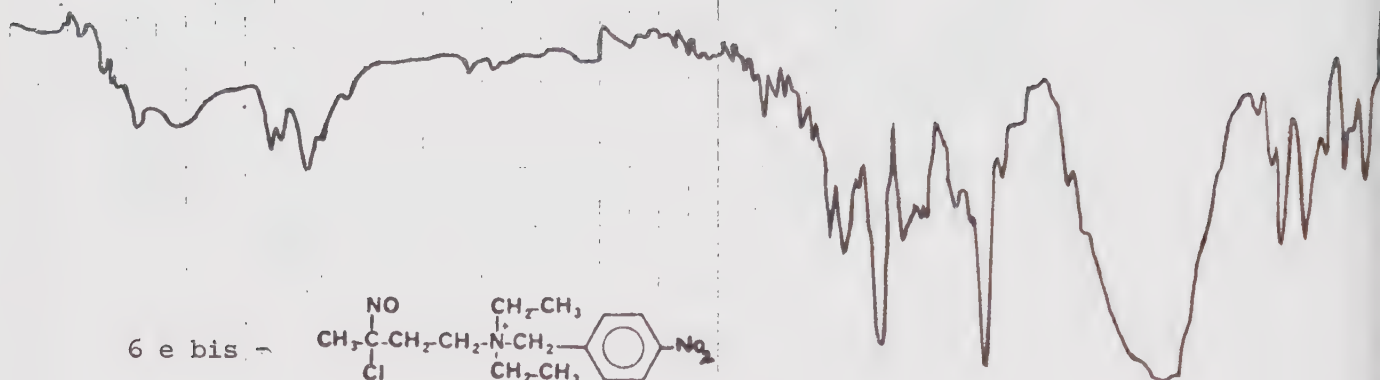
δ S : 1,8 ppm CH₃ (α de la fonction chloronitrosée)
 δ M : 3,4 ppm (CH₂ - CH₂-)
 δ T : 1,4 ppm : CH₃ du groupement éthyl
 δ M : 3,2 ppm : CH₂ du groupement éthyl
 δ S : 4,4 ppm : CH₂ benzylique
 δ S : 7,6 ppm : noyau aromatique

10) 6e bis - Tetra fluoborate de para nitrobenzyl (chloro-3,
 nitroso-3) butyl, diéthyl ammonium



P.M. : 415,5

P.F. : /



Analyse centésimale

Th. : 43,32	Th. : 5,53	Th. : 10,10
C %	H %	N %
T. : 43,69	T. : 5,62	T. : 10,31

I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3040 cm^{-1}
 ν CH₃ : 2990 cm^{-1}
 ν N = O : 1590 cm^{-1}
 ν NO₂ : $1525 - 1350\text{ cm}^{-1}$
 ν BF₄ : 1050 cm^{-1}
 δ aromatique : $700 - 750\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. proton : (D₂O)

δ S : 2,3 ppm : CH₃ (en α de la fonction chloronitrosée)
 δ T : 3,8 ppm : - CH₂ - CH₂ - N
 δ T : 3,5 ppm : CH₂ du groupement éthyl
 δ T : 1,8 ppm : CH₃ du groupement éthyl
 δ S : 5,2 ppm : CH₂ benzylique
 δ M : 8,3 ppm : noyau aromatique bisubstitué

11) 13 a - Chlorhydrate de N-méthyl, chloro-4, nitroso-4
pipéridinium

P.M. : 199

P.F. : 129,2°C

Analyse centésimale

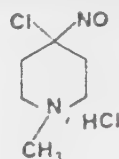
Th. : 36,2	Th. : 5,56	Th. : 14,07
C %	H %	N % :
T. : 35,92	T. : 6,02	T. : 13,97

I.R. : (pastille KBr)

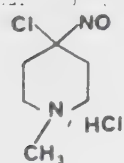
ν CH₂, CH₃ : 2970 cm^{-1}
 ν N⁺ - H : 2500 cm^{-1}
 ν NO : 1590 cm^{-1}

R.M.N. (proton) (D₂O)

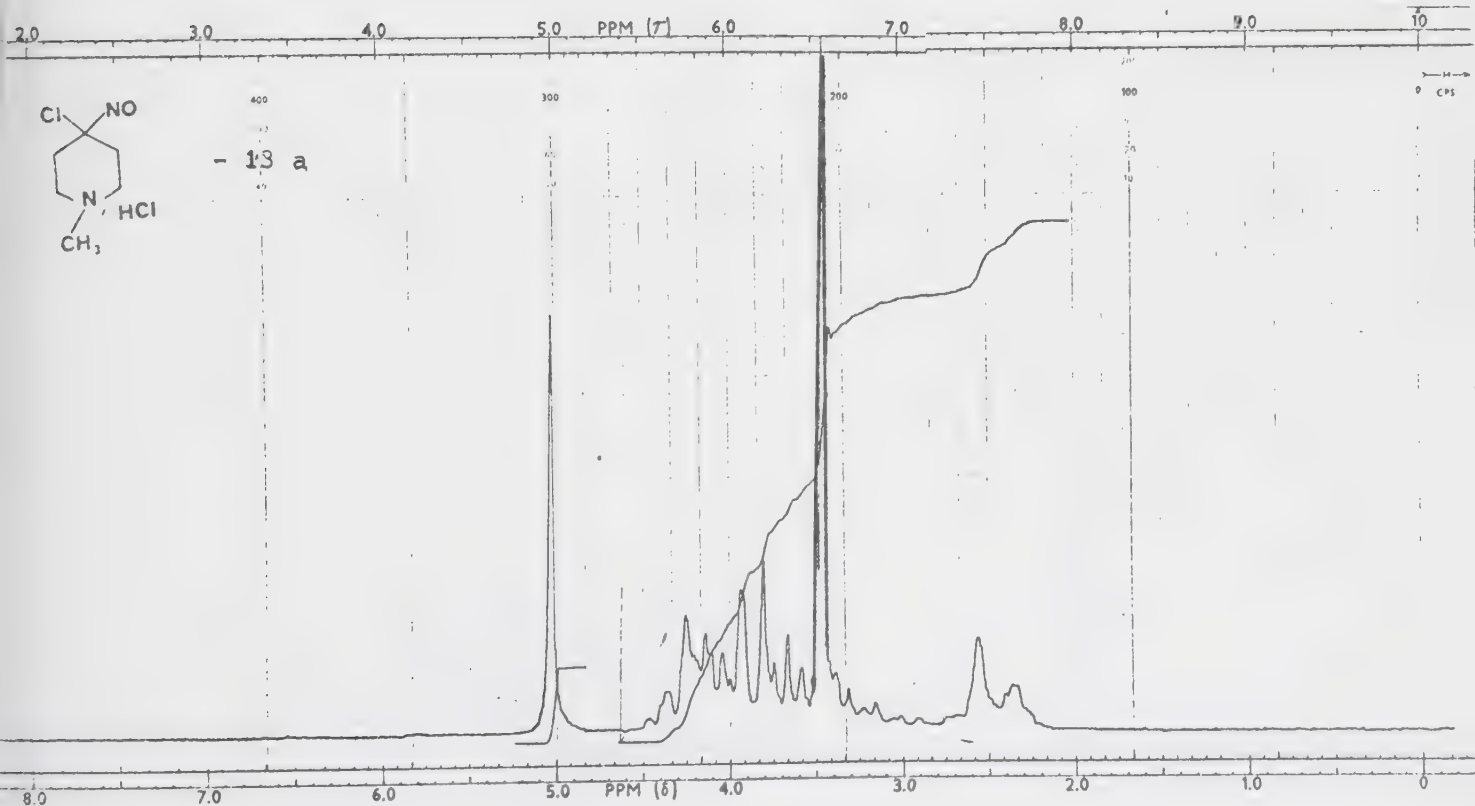
δ M : dans la zone : 3,5 - 4 ppm

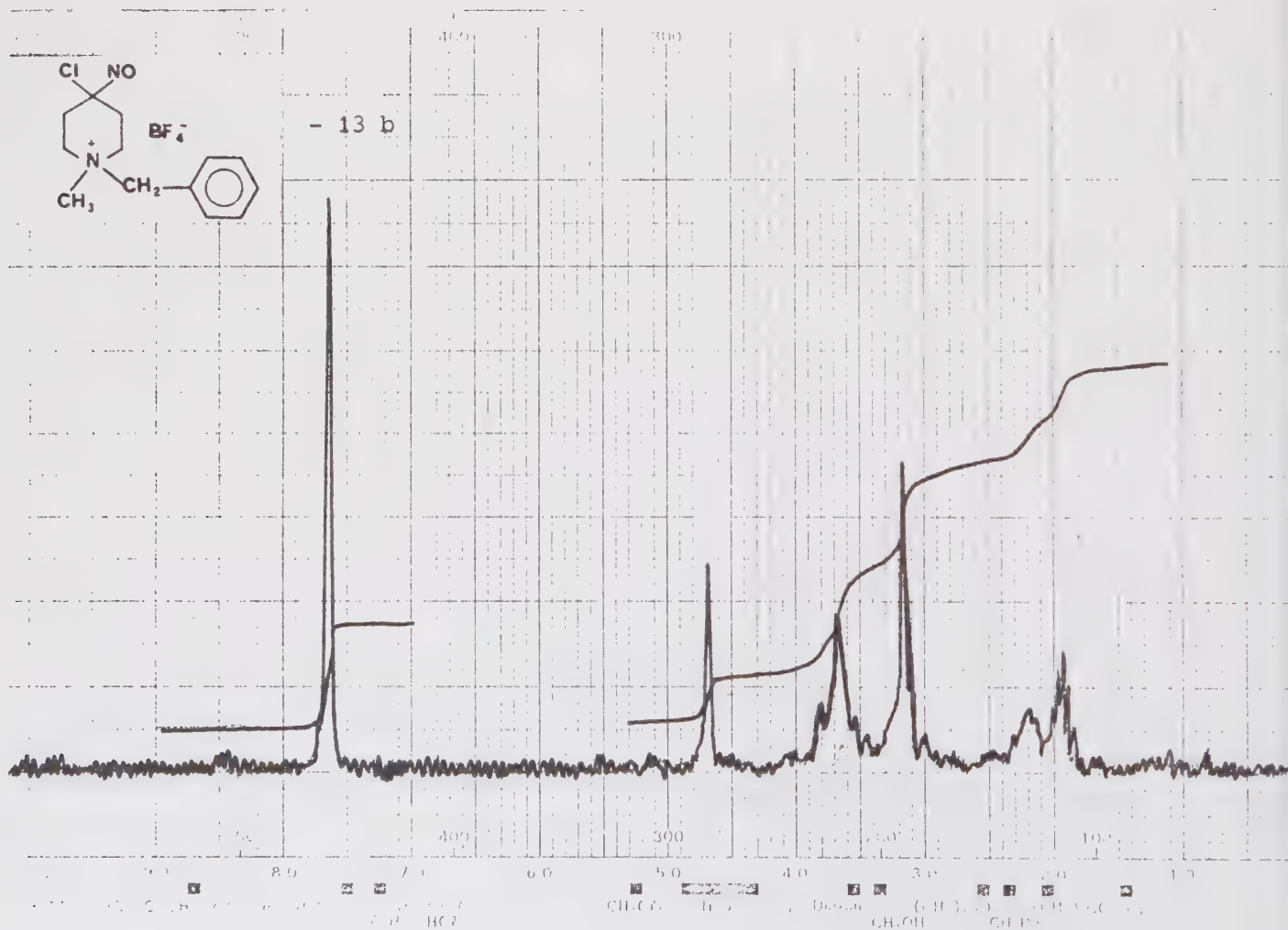
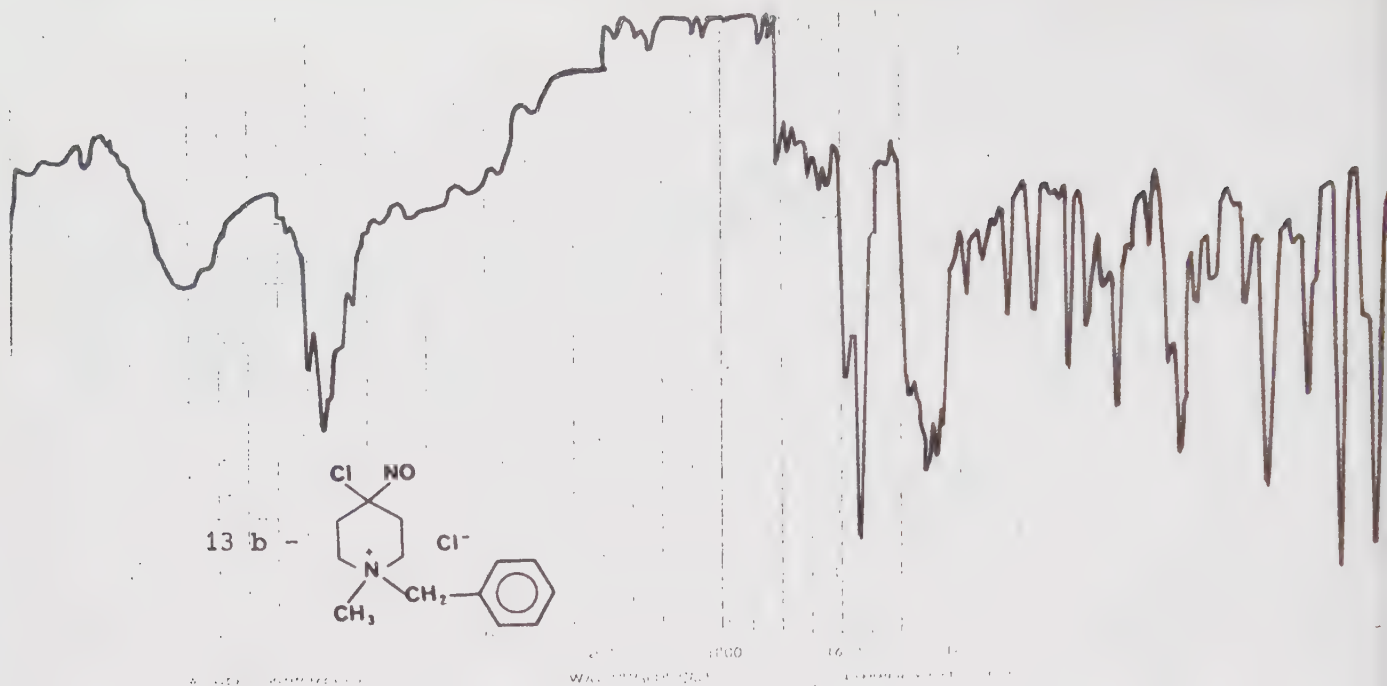


13 a -



IR Spectrum (Wavenumber in cm^{-1}): The x-axis ranges from approximately 1800 to 1300 cm^{-1} . Key absorption bands are visible, including a strong peak around 1600 cm^{-1} (likely aromatic or nitro) and several peaks in the fingerprint region between 1500 and 1300 cm^{-1} .

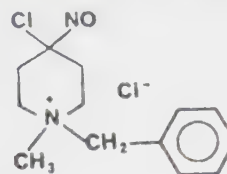




12) 13 b - Chlorure de N-benzyl, N-méthyl, chloro-4, nitroso-4
pipéridinium

P.M. : 289

P.F. : 141,4°C



Analyse centésimale

Th. = 53,98	Th. = 6,27	Th. = 9,69
C %	H %	N %
T. = 54,02	T. = 6,24	T. = 10,15

I.R. : (pastille KBr)

ν aromatique : 3000 cm^{-1}
 ν CH_3 : 2970 cm^{-1}
 ν NO : 1570 cm^{-1}
 δ aromatique : 700 - 760 cm^{-1}

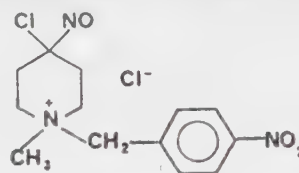
R.M.N. (proton) : $\text{CD}_3\text{CN/TMS}$

δ S : 3,2 ppm (N - CH_3)
 δ M : 1,9 ppm (CH_2 en α de la fonction chloronitrosée)
 δ M : 3,7 ppm (CH_2 en β de la fonction chloronitrosée)
 δ S : 4,7 ppm (CH_2 benzylique)
 δ S : 7,65 ppm (H aromatique)

13) 13 c - Chlorure de N-paranitrobenzyl, N-méthyl, chloro-4,
nitroso-4 pipéridinium

P.M. : 334

P.F. : 164,8°C



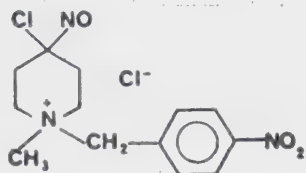
Analyse centésimale

Th = 46,7	Th. = 5,13	Th. = 12,57
C %	H %	N %
T. = 45,37	T. = 5,33	T. = 11,42

I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3010 cm^{-1}
 ν CH_3 : 2970 cm^{-1}
 ν NO : 1580 cm^{-1}
 ν NO_2 : 1520 - 1350 cm^{-1}
 δ aromatique : 700 - 750 cm^{-1}

13 c -

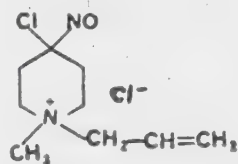


WAVELENGTH (CM⁻¹)

WAVELENGTH (CM⁻¹)

WAVELENGTH (CM⁻¹)

13 d -

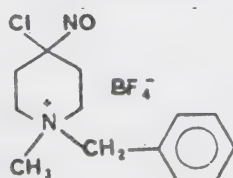


WAVELENGTH (CM⁻¹)

WAVELENGTH (CM⁻¹)

WAVELENGTH (CM⁻¹)

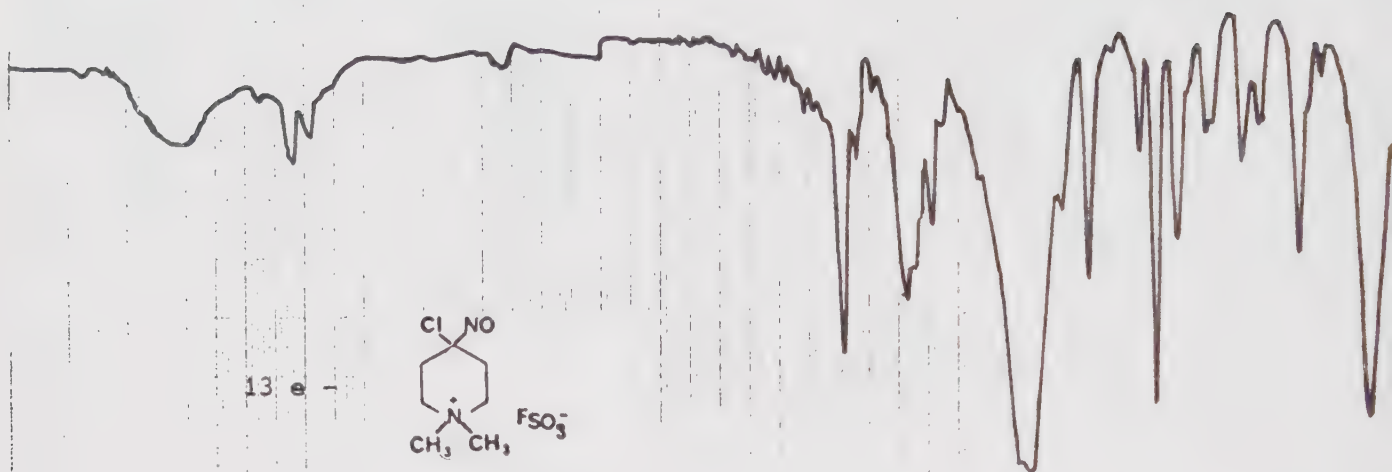
13 f -



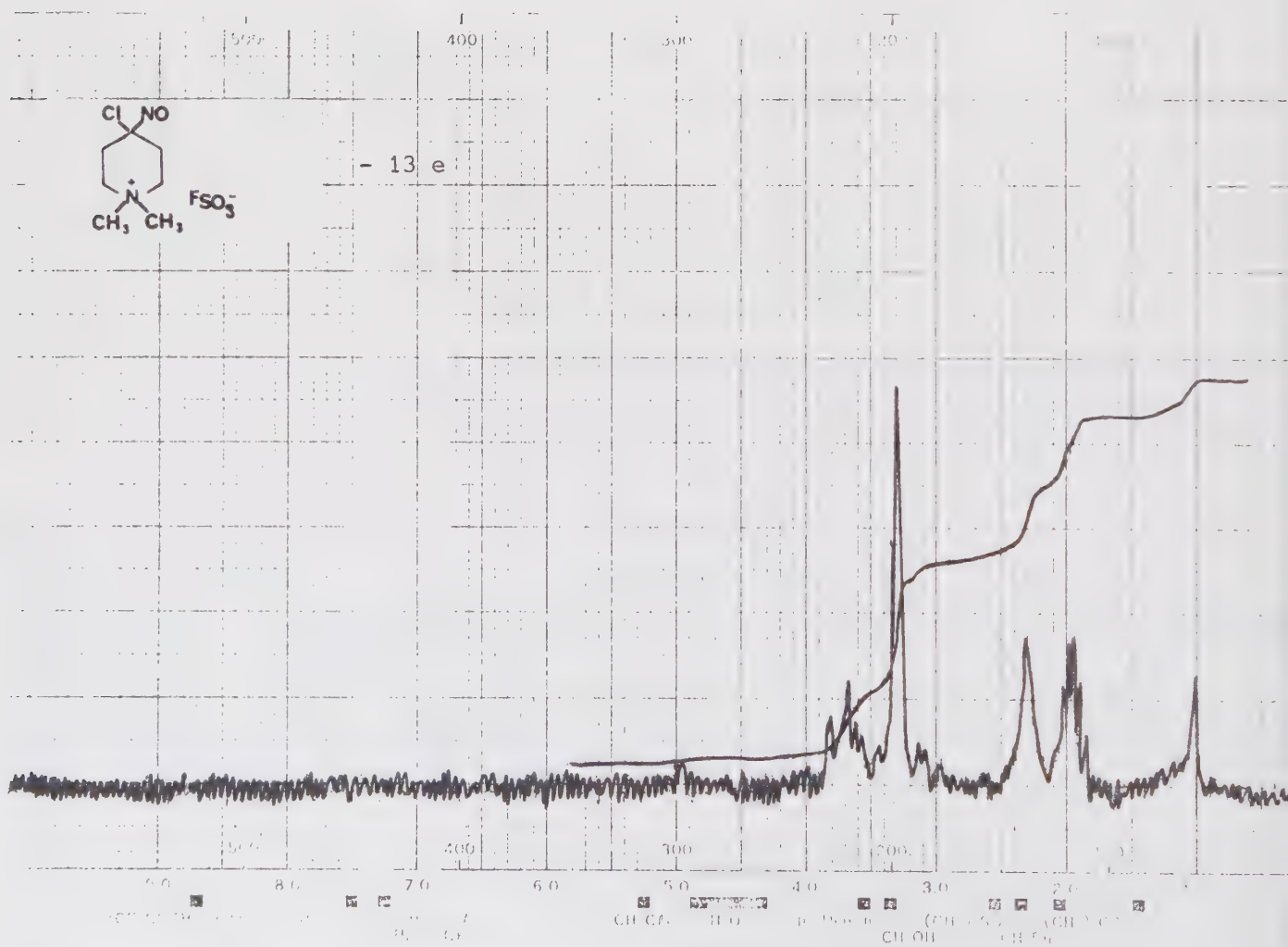
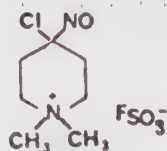
WAVELENGTH (CM⁻¹)

WAVELENGTH (CM⁻¹)

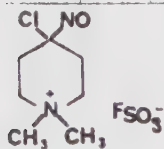
WAVELENGTH (CM⁻¹)



13 e -



- 13 e :



14) 13 d - Chlorure de N-allyl, N-méthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium

P.M. : 239

P.F. : hygroscopique

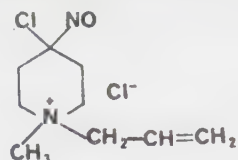
I.R. : (pastille KBr)

ν CH allylique : 3010 cm^{-1}

ν CH₃ , CH₂ : 2980 cm^{-1}

ν NO : 1590 cm^{-1}

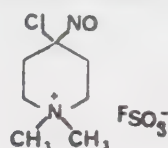
ν C = CH₂ : 880 cm^{-1}



15) 13 e - Fluosulfonate de N-N-diméthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium

P.M. : 276,5

P.F. : $152,2^\circ\text{C}$



Analyse centésimale

Th. = 30,58	Th. = 5,10	Th. = 10,13
C %	H %	N %
T. = 30,38	T. = 5,15	T. = 10,16

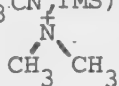
I.R. : (pastille KBr)

ν N = O : 1590 cm^{-1}

ν FSO₃ : $1350 - 720 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (CD₃CN, TMS)

δ S : 3,4 ppm



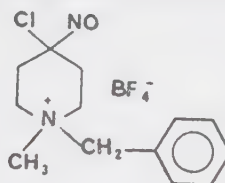
δ M : 2,4 ppm (H en α de la fonction chloronitrosée)

δ M : 3,7 ppm (H en α du N⁺ quaternaire)

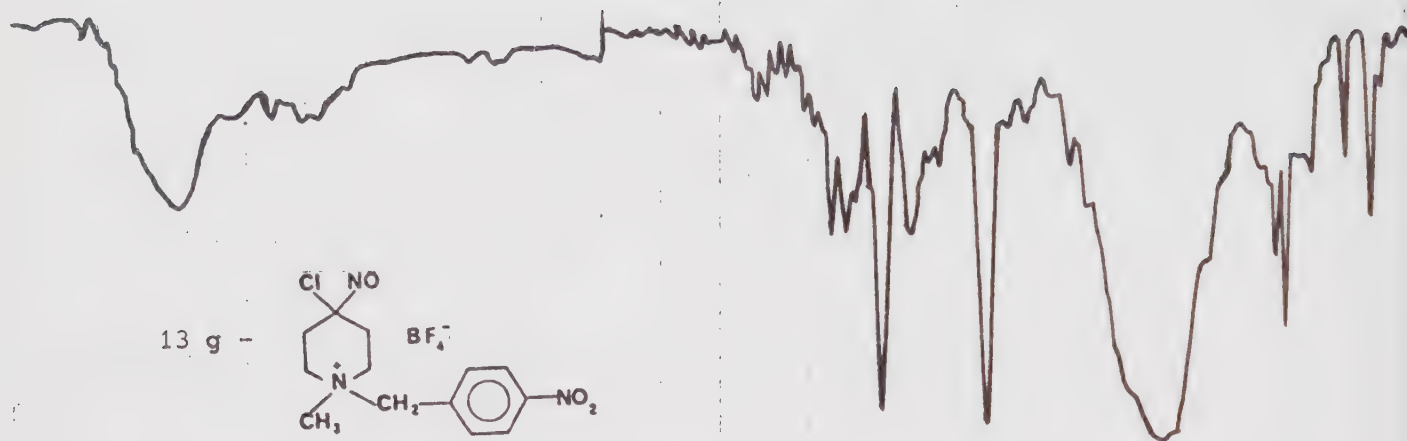
16) 13 f - Tetrafluoborate de N-benzyl, N-méthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium

P.M. : 340,5

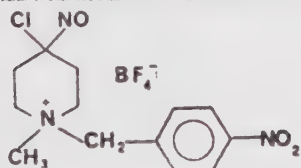
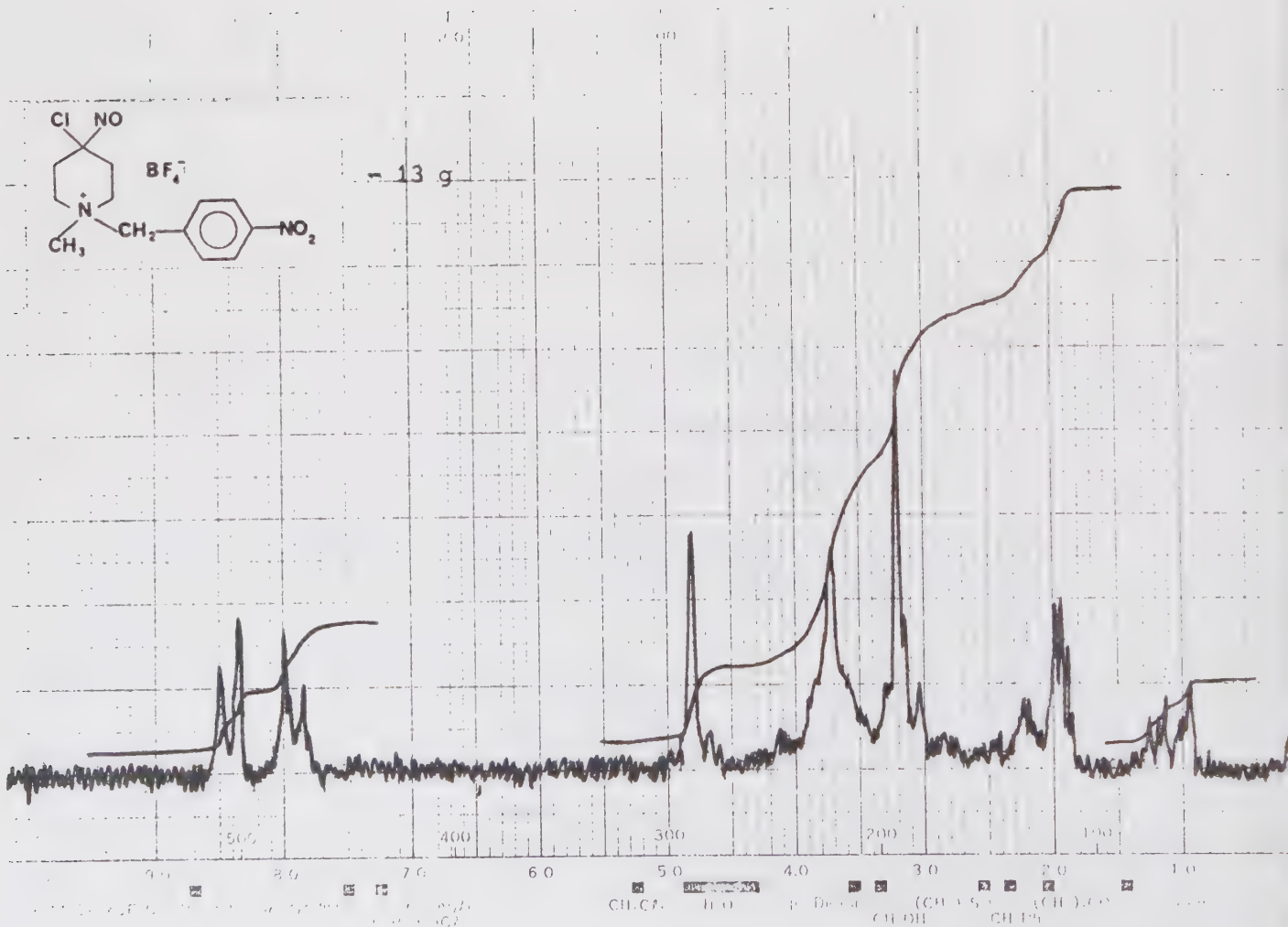
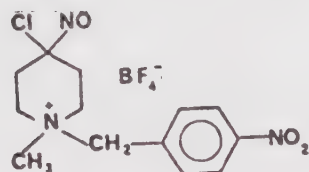
P.F. : $160,4^\circ\text{C}$



25



13 g -



- 13 g

CH₃CO

H₂O

p-Deut

CH₃OH

(CH₃)₂SO

(CH₃)₂CO

CH₃Ph

Analyse centésimale

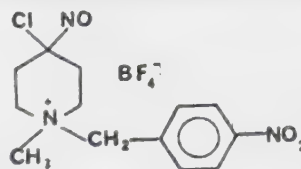
Th. = 45,81	Th. = 5,28	Th. = 8,22
C %	H %	N %
T. = 46,04	T. = 5,34	T. = 8,20

I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3000 cm^{-1}
 ν N = O : 1590 cm^{-1}
 ν BF₄ : 1050 cm^{-1}
 δ aromatique : $700 - 760\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (voir 13 b).

17) 13 g - Tetrafluoborate de N-paranitrobenzyl, N-méthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium



P.M. : 385,5

P.F. : $131,7^{\circ}\text{C}$

Analyse centésimale

Th. = 40,46	Th. = 4,40	Th. = 10,89
C %	H %	N %
T. = 41,07	T. = 4,51	T. = 10,28

I.R. : (pastille KBr)

ν NO : 1590 cm^{-1}
 ν NO₂ : $1530 - 1350\text{ cm}^{-1}$
 ν BF₄ : 1050 cm^{-1}
 δ aromatique : $700 - 750\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (CD₃CN, TMS)

δ S : 3,2 ppm (CH₃ - N)
 δ S : 4,8 ppm (CH₂ benzylique)
 δ M : 8,4 ppm (aromatique bisubstitué)
 δ M : 3,7 ppm (CH₂ en α du N⁺ quaternaire)
 δ N : 1,90 ppm (CH₂ en α de la fonction chloronitrosée)

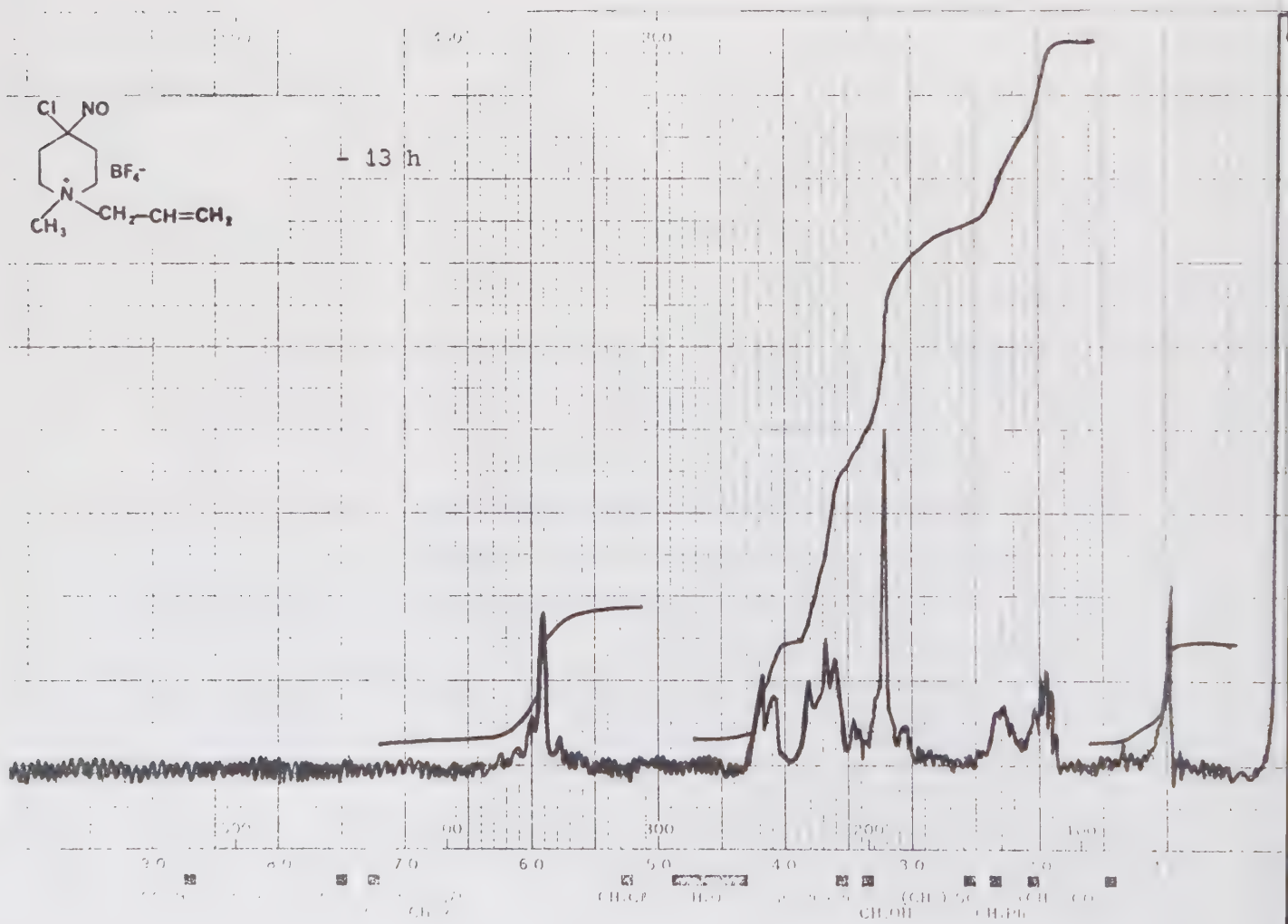
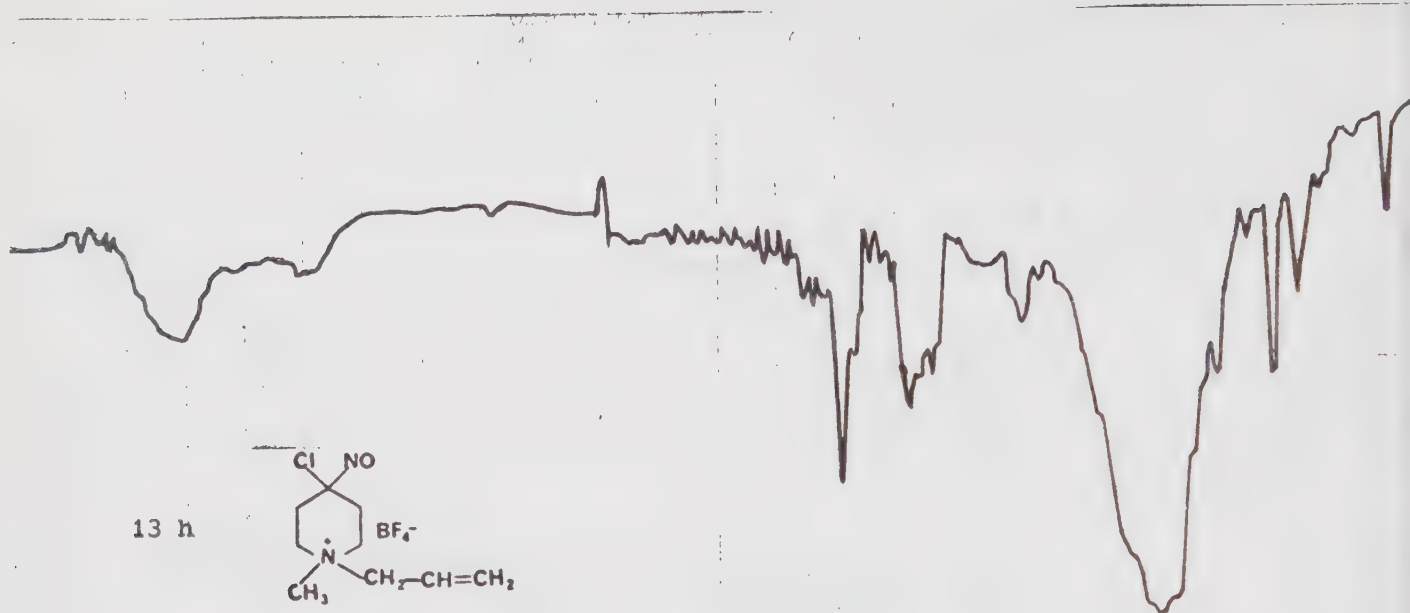
U.V. visible (acétonitrile)

Concentration C 1 (pour visible) : $262\text{ mg/ml} = 6,8 \cdot 10^{-3}\text{ M/l}$

D.O._{644 nm} : 0,10

ϵ _{644 nm} : 15

λ_{max} : 644 nm



Concentration C 2 (pour U.V.) : $1,74 \cdot 10^{-2}$ mg/ml : $4,5 \cdot 10^{-5}$ M/l

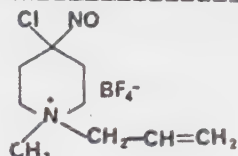
D.O. 256 nm : 0,4

$\epsilon_{256 \text{ nm}}$: 8900

D.O. 198 nm : 0,66

$\epsilon_{198 \text{ nm}}$: 15 000

18) 13 h - Tetra fluoborate de N-allyl, N-méthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium



P.M. : 290,5

P.F. : 130,3°C

Analyse centésimale

Th. = 37,17	Th. = 5,50	Th. = 9,63
C %	H %	N %
T. = 37,72	T. = 5,29	T. = 9,73

I.R. : (pastille KBr)

$\nu \text{ NO} : 1590 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ BF}_4 : 1050 \text{ cm}^{-1}$

$\nu \text{ C} = \text{CH}_2 : 860 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (CD_3CN , TMS)

$\delta \text{ S} : 5,9 \text{ ppm}$ (H allyliques - $\text{CH} = \text{CH}_2$)

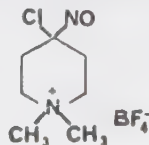
$\delta \text{ D} : 4,2 \text{ ppm}$ (- CH_2 - allylique)

$\delta \text{ M} : 3,7 \text{ ppm}$ (H en α du N^+ quaternaire)

$\delta \text{ M} : 1,90 \text{ ppm}$ (H en α de la fonction chloronitrosée)

$\delta \text{ S} : 3,2 \text{ ppm}$ (CH_3 du N^+ quaternaire)

19) 13 i - Tetrafluoborate de N-N, diméthyl, chloro-4, nitroso-4 pipéridinium

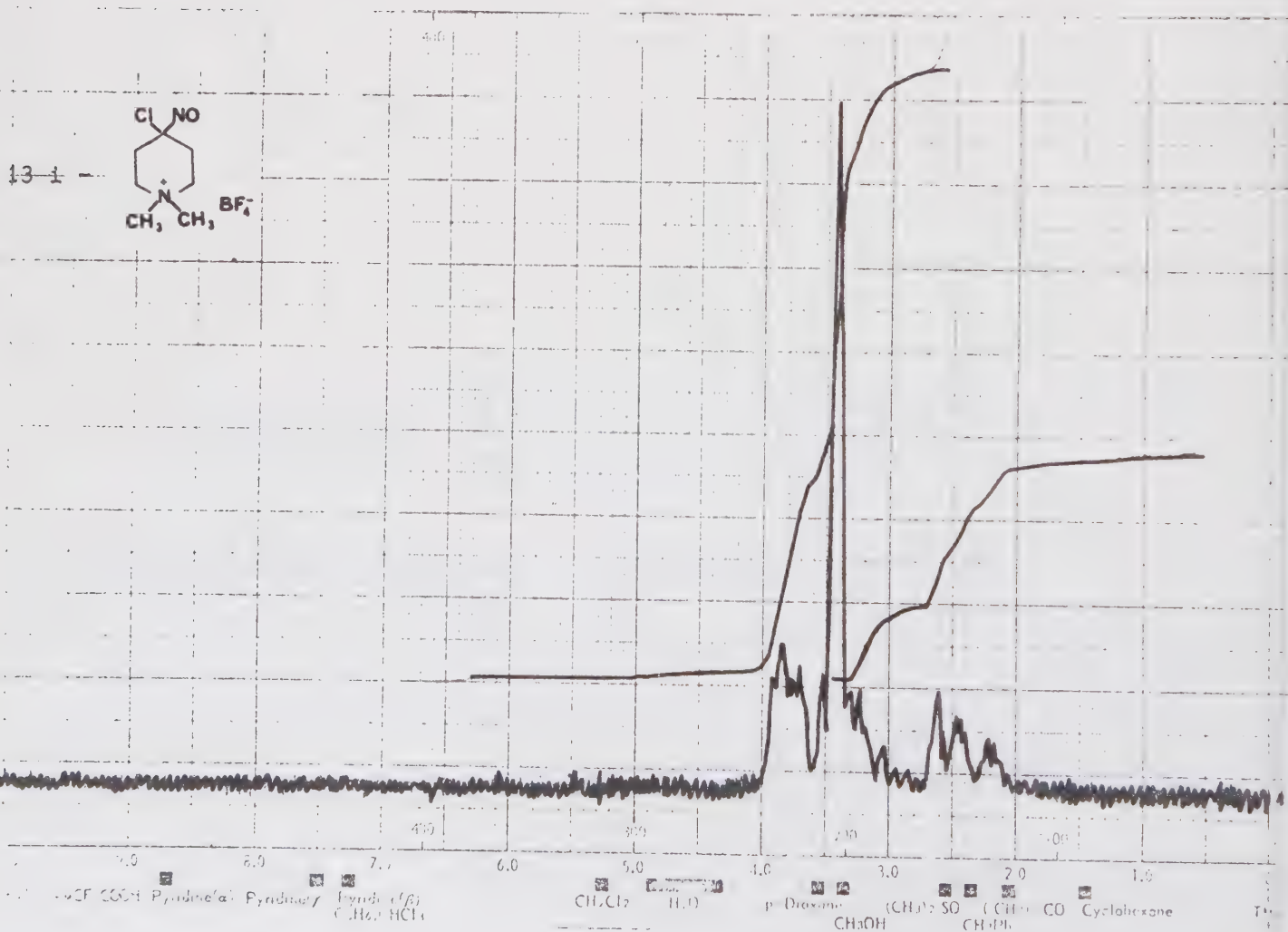
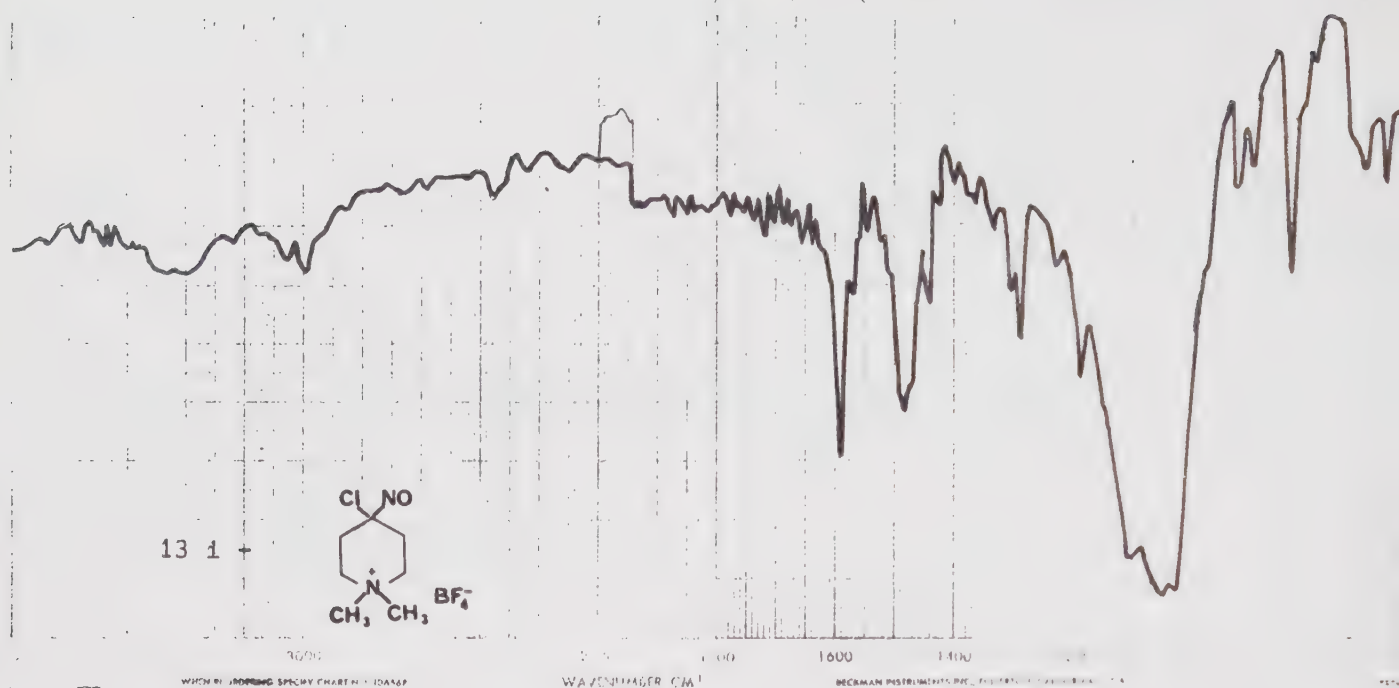


P.M. : 264,5

P.F. : 173,3°C

Analyse centésimale

Th. = 31,75	Th. = 5,21	Th. = 10,58
C %	H %	N %
T. = 31,42	T. = 5,40	T. = 11,02



I.R. : (pastille KBr)

ν NO : 1590 cm^{-1}

ν BF₄ : 1050 cm^{-1}

R.M.N. du proton (DMSO d₆, TMS)

δ N : 2,4 ppm (H en α de la fonction chloronitrosée)

δ M : 3,7 ppm (H en α du N⁺ quaternaire)

δ S : 3,4 ppm (CH₃ - N⁺)

U.V. visible (acétonitrile)

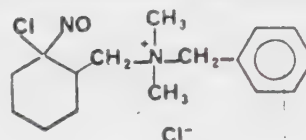
Concentration : 2,06 mg/ml : $7,8 : 10^{-3} \text{ M/l}$

λ max : 648 nm

D.O. 648 nm : 0,16

ϵ 648 nm : 20

20) 25 a - Chlorure de N-benzyl, N-N-diméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2, cyclohexyl) méthyl ammonium



P.M. : 331

P.F. : $151,8^\circ\text{C}$

Analyse centésimale

Th. = 58

Th. = 7,30

Th. = 8,45

C %

H %

N %

T. = 58,00

T. = 7,23

T. = 8,40

I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3000 cm^{-1}

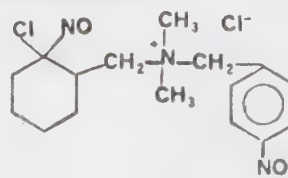
ν CH₂, CH₃ : $2940, 2860 \text{ cm}^{-1}$

ν NO : 1570 cm^{-1}

δ aromatique : $700 - 740 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (voir 25 e)

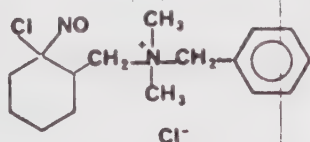
21) 25 b - Chlorure de N-paranitrobenzyl, N-N diméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium



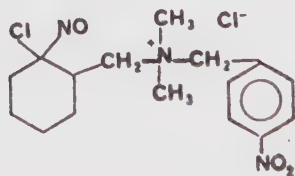
P.M. : 376

P.F. : $176,1^\circ\text{C}$

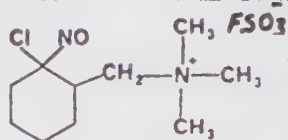
25 a -



25 b -



25 d -



Analyse centésimale

Th. = 51,06	Th. = 6,16	Th. = 11,17
C %	H %	N %
T. = 51,12	T. = 6,27	T. = 10,56

I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3000 cm^{-1}

ν CH₂, CH₃ : 2940 cm^{-1}

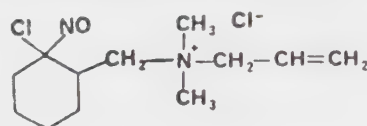
ν NO : 1570 cm^{-1}

ν NO₂ : $1530 - 1350\text{ cm}^{-1}$

δ aromatique : $700 - 740\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (voir 25 f)

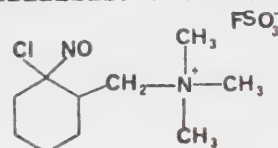
22) 25 c - Chlorure de N-allyl, N-N-diméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium



P.M. : 281

Non isolé à l'état cristallin

23) 25 d - Fluosulfonate de N,N,N triméthyl, N (chloro-2 nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium



P.M. : 318,5

P.F. : $155,5^{\circ}\text{C}$

Analyse centésimale

Th. = 37,69	Th. = 6,32	Th. = 8,79
C %	H %	N %
T. = 37,71	T. = 6,39	T. = 8,68

I.R. : (pastille KBr)

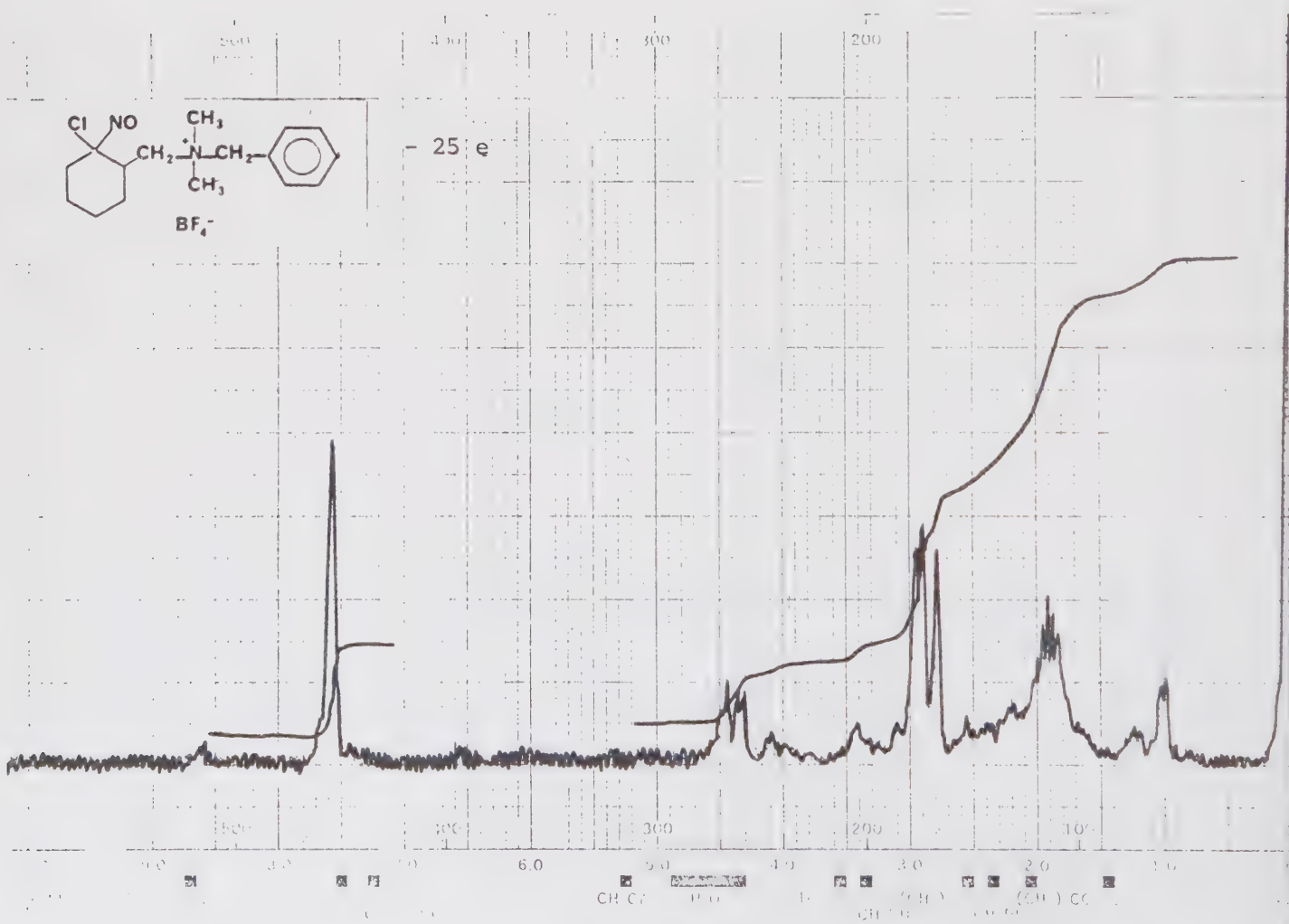
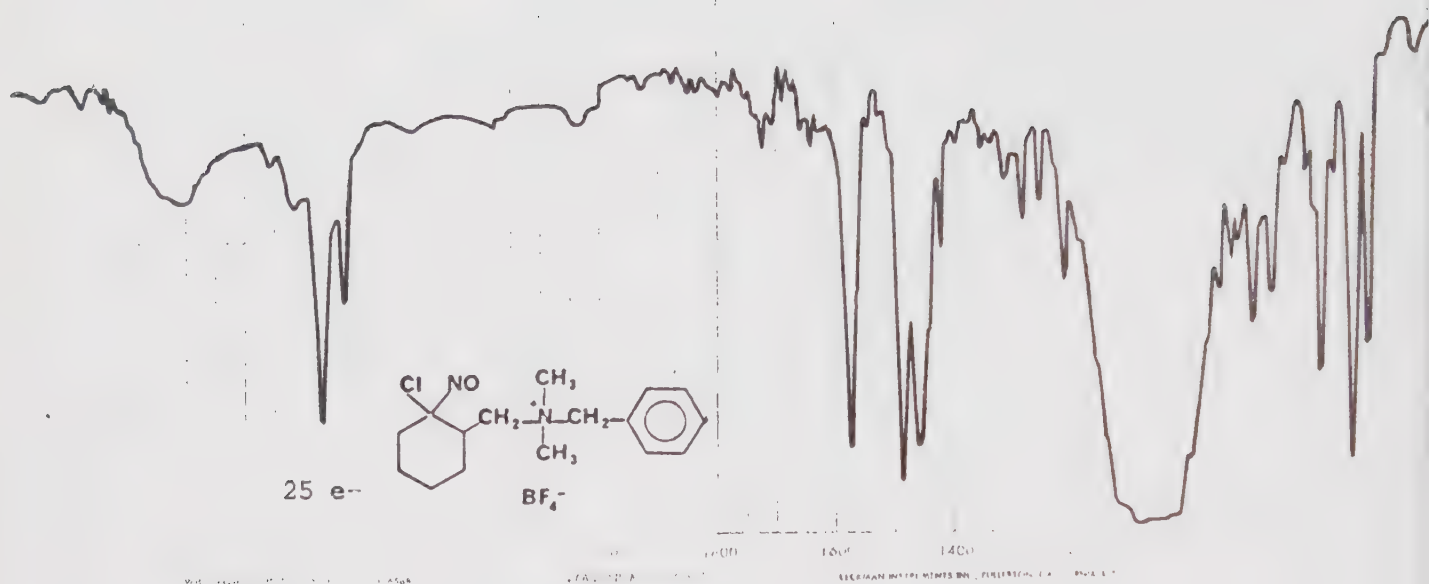
ν CH : 3030 cm^{-1}

ν CH₂, CH₃ : $2940, 2860\text{ cm}^{-1}$

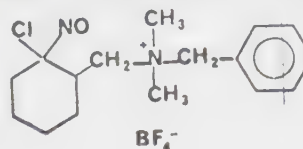
ν NO : 1580 cm^{-1}

ν FSO₃ : $1280\text{ et }720\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton (voir 25 h).



24) 25 e - Tetra fluoborate de N-benzyl, N,N-diméthyl N-(chloro-2, nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium



P.M. : 382,5

P.F. : 149,7°C

Analyse centésimale

Th. = 50,19	Th. = 6,27	Th. = 7,32
C %	H %	N %
T. = 49,89	T. = 6,18	T. = 7,30

I.R. : (pastille KBr)

ν CH₂ , CH₃ : 2940 - 2860 cm⁻¹
 ν NO : 1570 cm⁻¹
 ν BF₄ : 1050 cm⁻¹

R.M.N. (CD₃CN, TMS)

δ M : 1,9 ppm (9 H du cyclohexyl)
 δ M : 2,8 ppm (8 H : - CH₂ - N⁺(CH₃)₂)
 δ S : 4,45 ppm (CH₂ benzylique)
 δ S : 7,6 ppm (5 H aromatiques)

U.V. visible (acétonitrile)

Concentration C 1 : 3,24 mg/ml : 8,5 . 10⁻³ M/l

λ max : 648 nm

D.O._{648 nm} : 0,15(visible)

ϵ _{648 nm} : 18 (n $\longrightarrow$ π^*)

Concentration C 2 : 0,324 mg/ml : 8,5 . 10⁻⁴ M/l (bande benzénoïde)

λ max : 268 nm

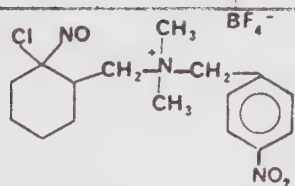
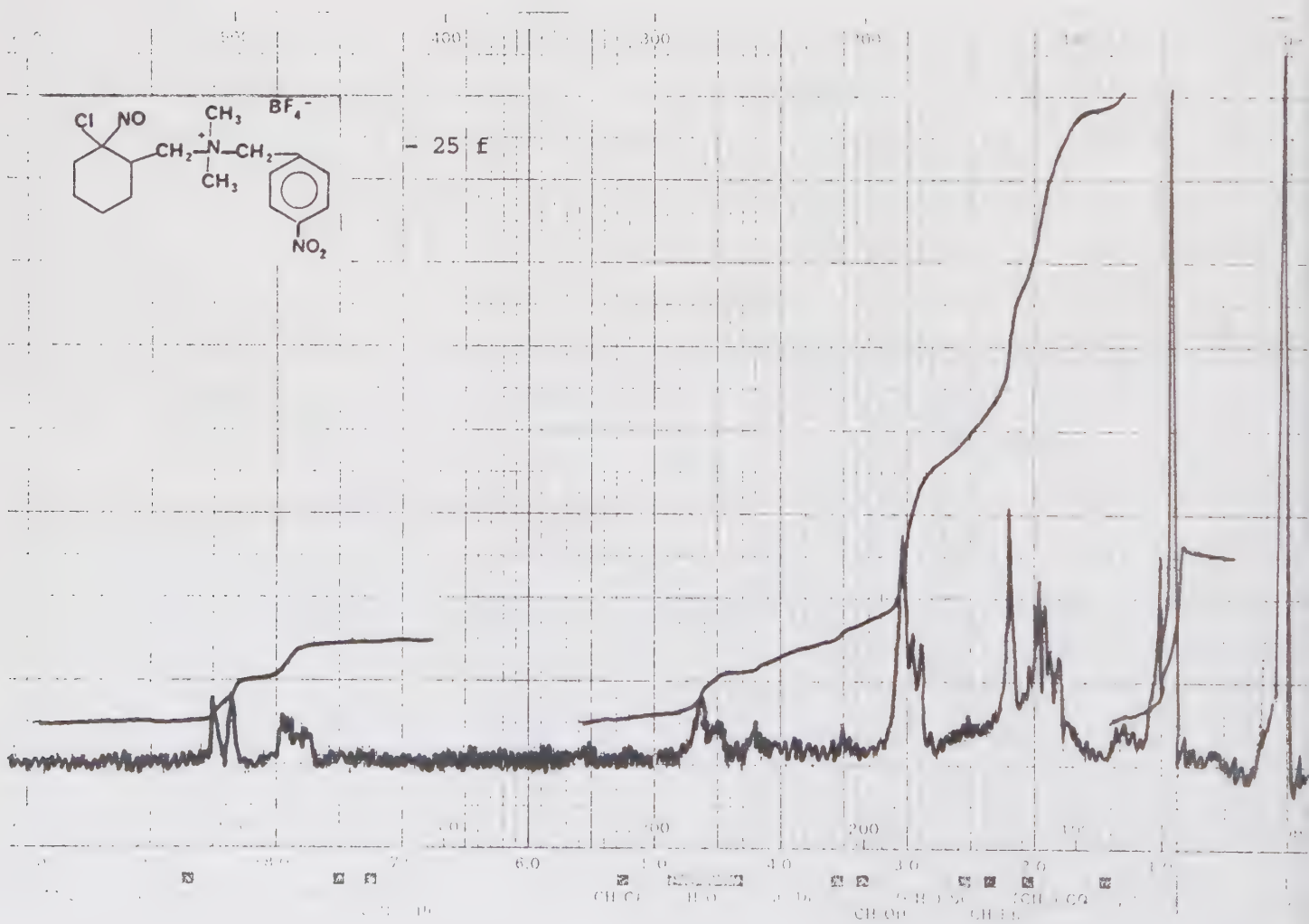
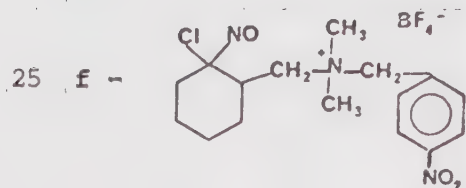
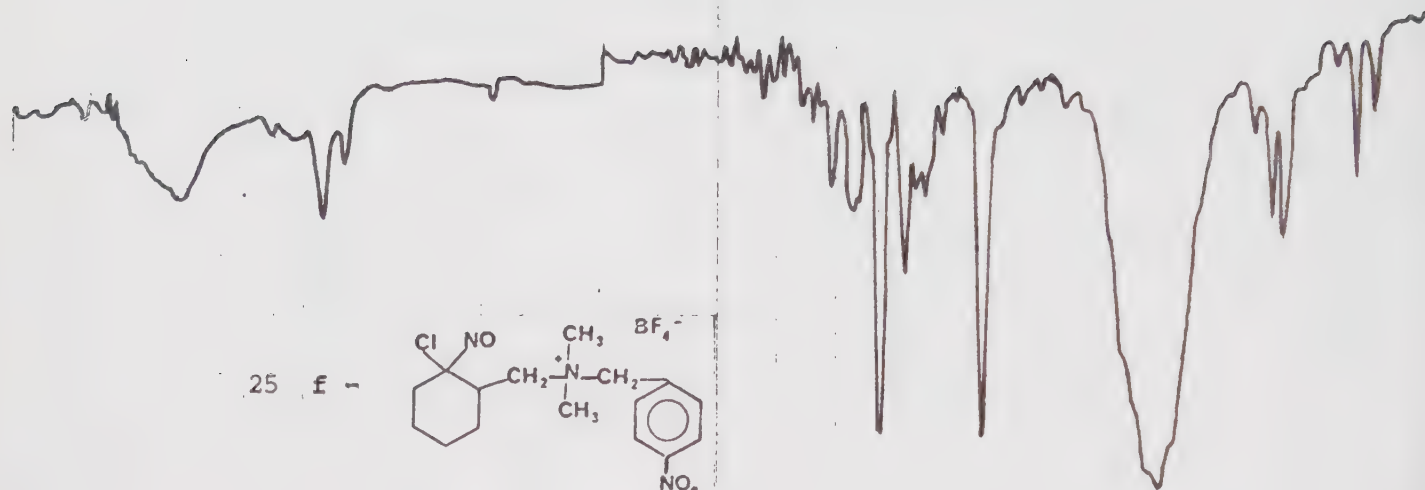
262 nm

258 nm

(U.V. le pic le plus intense est à 268 $\implies$ D.O. = 0,4)

D.O. : 0,4

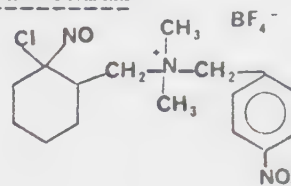
ϵ _{268nm} : 470 ($\pi \longrightarrow \pi^*$)



25) 25 f - Tetra fluoborate de N-paranitrobenzyl, N-N diméthyl
N-(chloro-2, nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium

P.M. : 427,5

P.F. : 159,8



Analyse centésimale

Th. = 44,91	Th. = 5,38	Th. = 9,82
C %	H %	N %
T. = 44,19	T. = 5,51	T. = 9,34

I.R. : (pastille KBr)

ν CH₂ : 2940 - 2860 cm⁻¹
 ν NO : 1570 cm⁻¹
 ν BF₄ : 1050 cm⁻¹
 δ aromatique : 700 - 730 cm⁻¹

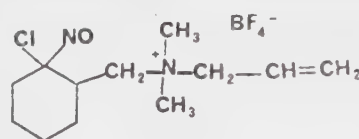
R.M.N. du proton (CD₃CN, TMS)

δ M : 1,8 ppm (9 H du cyclohexyl)
 δ M : 3 ppm (8 H - CH₂ - N⁺(CH₃)₂ - CH₂ -)
 δ S : 4,6 ppm (2 H benzylique)
 δ M : 7,9 ; 8,4 ppm (4 H du noyau aromatique bisubstitué)

26) 25 g - Tetra fluoborate de N-allyl, N,N diméthyl, N (chloro-2,
nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium

P.M. : 332,5

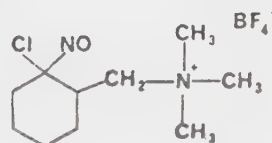
Non isolé à l'état cristallin

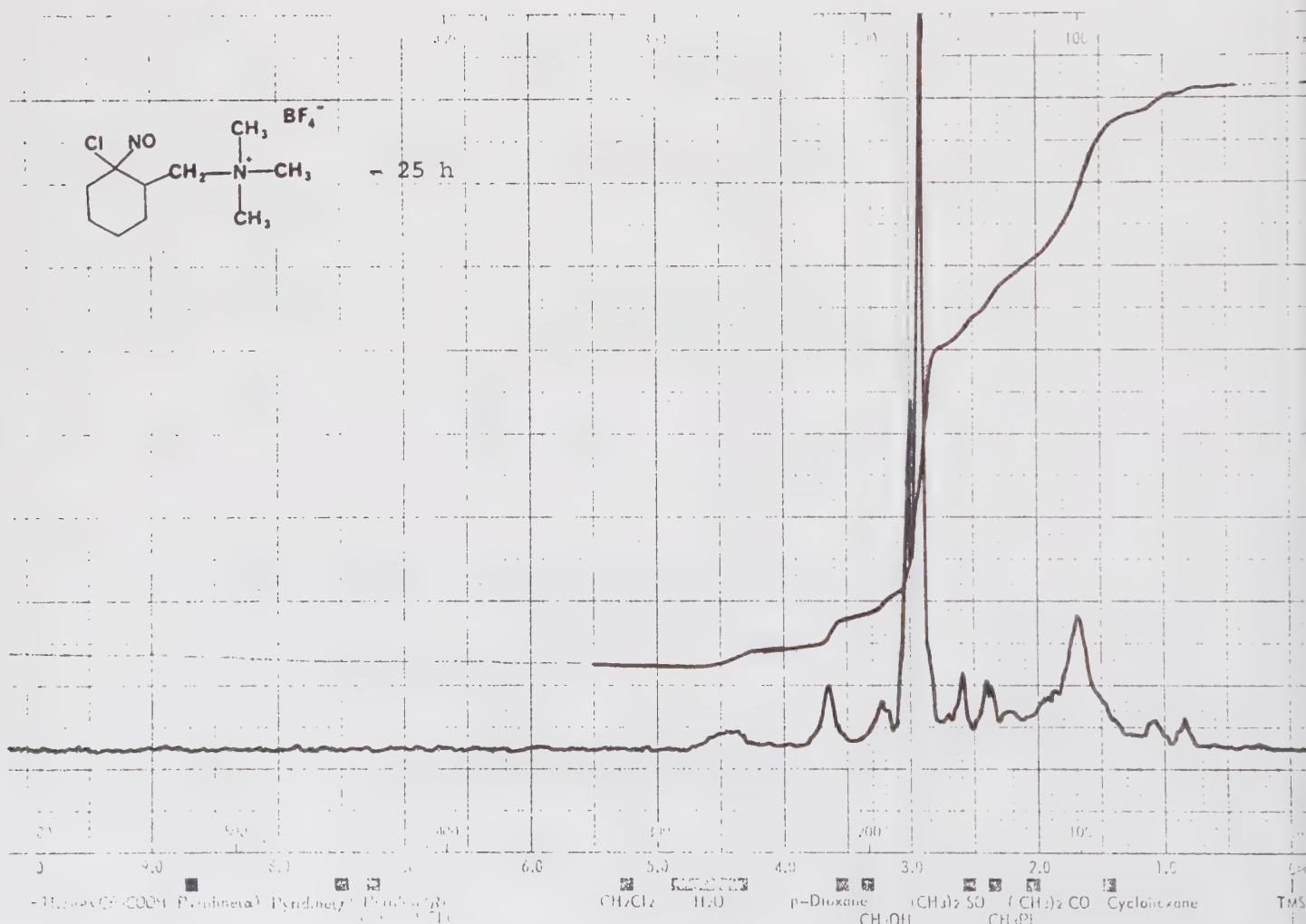
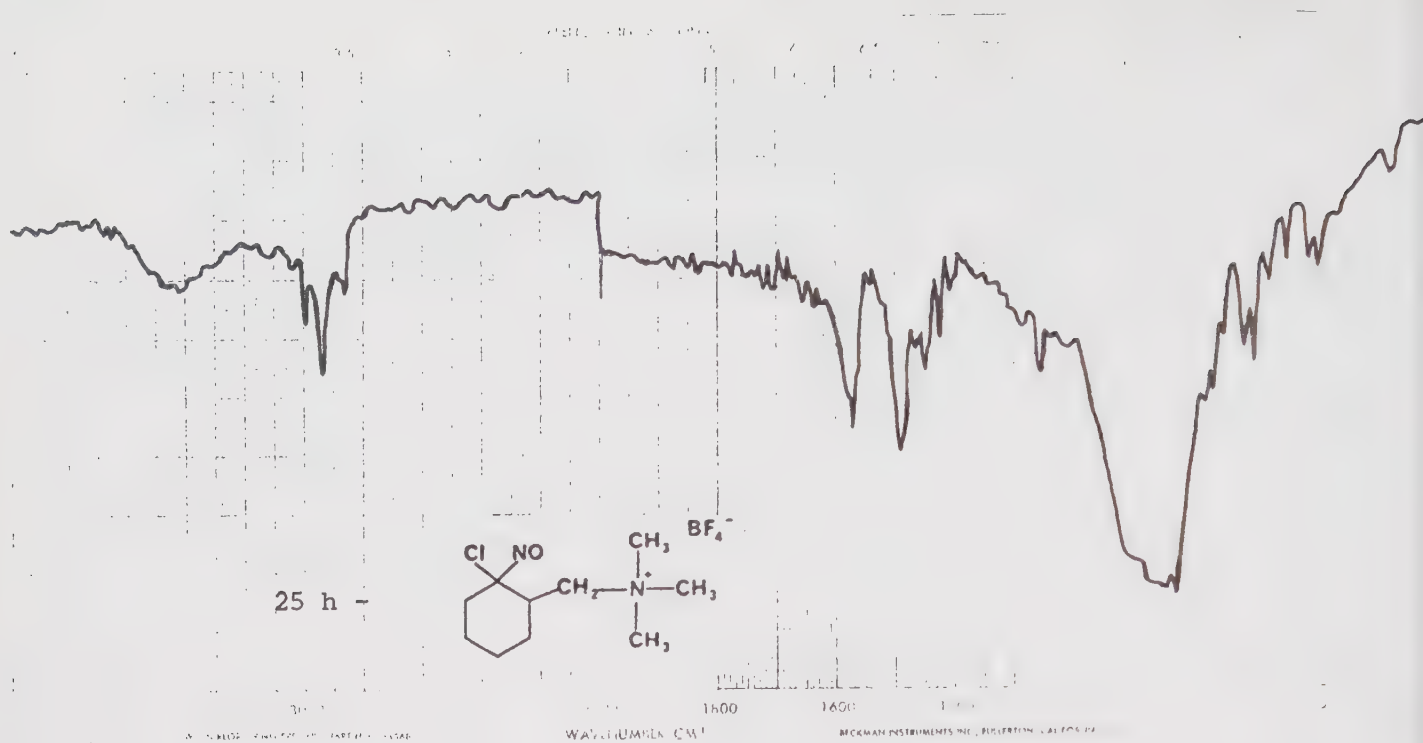


27) 25 h - Tetrafluoborate de N,N,N, triméthyl, N-(chloro-2 ,
nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium

P.M. : 306,5

P.F. : 168,3°C





Analyse centésimale

Th. = 39,15	Th. = 6,57	Th. = 9,13
C %	H %	N %
T. = 38,88	T. = 6,70	T. = 9,12

I.R. : (pastille KBr)

ν CH₂ : 2950 cm⁻¹
 ν NO : 1570 cm⁻¹
 ν BF₄ : 1050 cm⁻¹

R.M.N. (DMSO d 6, TMS)

δ M : 1,7 ppm (9 H du cyclohexyl)
 δ M : 3 ppm (11 H - CH₂ - ⁺N(CH₃)₃ - CH₃)

U.V. visible (acétonitrile pour U.V.)

Concentration : 3,4 mg/ml : 1,1 . 10⁻² M/l

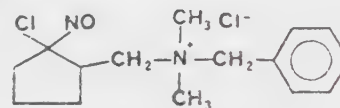
$\lambda_{\max}$: 648 nm

D.O. 648 nm : 0,185

$$\epsilon_{\max 648 \text{ nm}} = \frac{0,185}{1,1 \cdot 10^{-2}} = 17 \quad (n \rightarrow \pi^*)$$

R.M.N. du proton (voir 26 e)

28) 26 a - Chlorure de N-benzyl, N,N, diméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2 cyclopentyl) méthyl ammonium



P.M. : 317

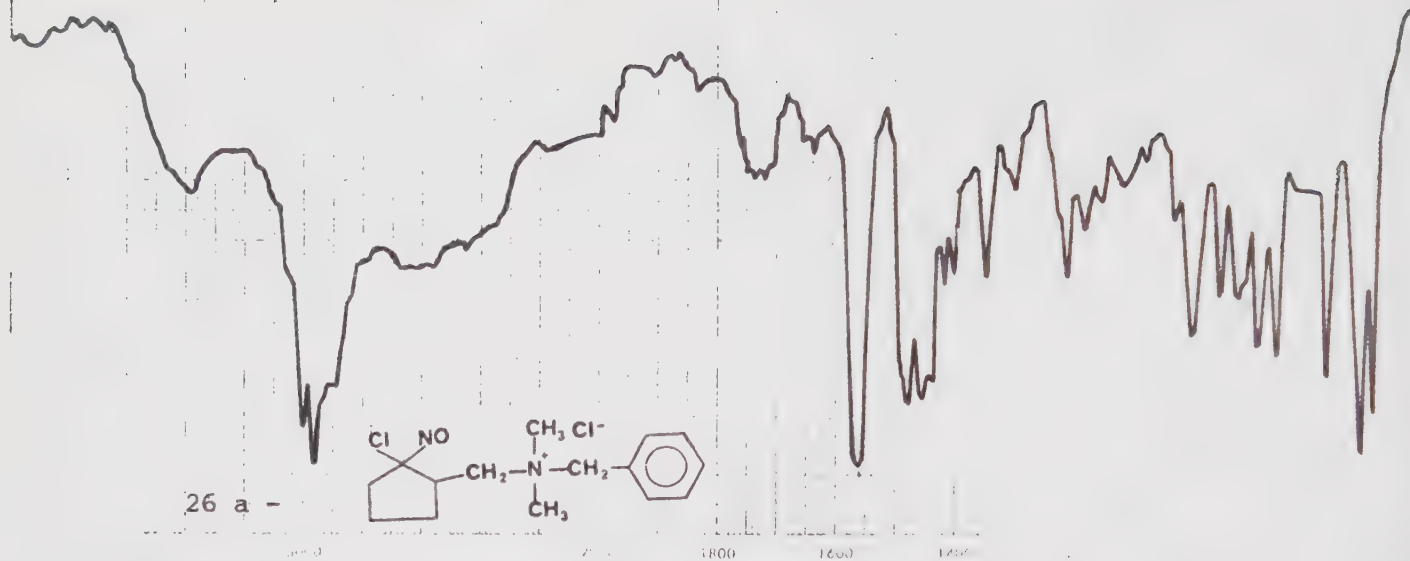
P.F. : 138,2°C

Analyse centésimale

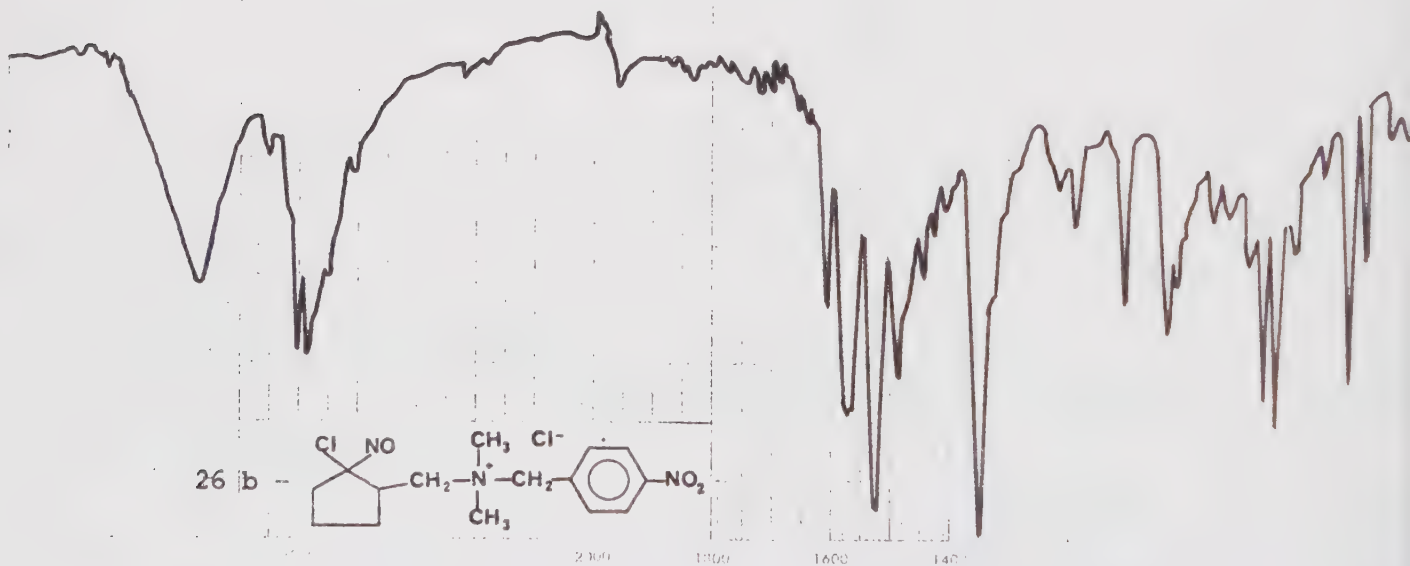
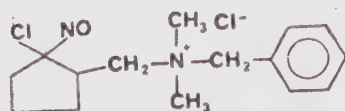
Th. = 56,78	Th. = 6,93	Th. = 8,86
C %	H %	H %
T. = 56,10	T. = 6,98	T. = 9,02

I.R. : (pastille KBr)

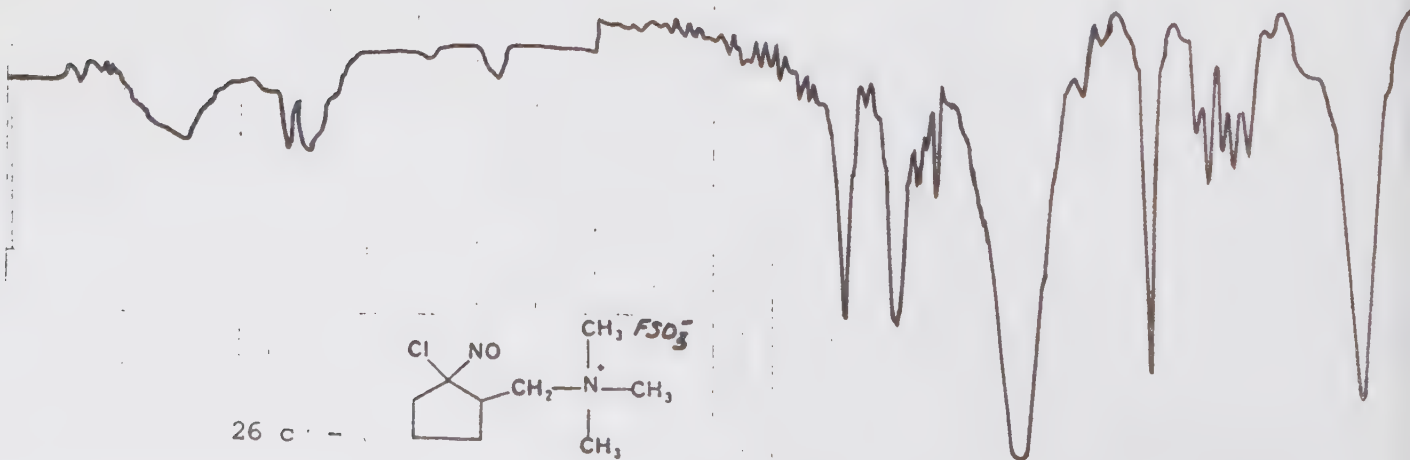
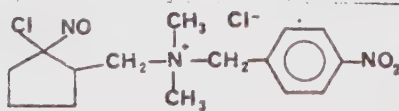
ν CH aromatique : 3000 cm⁻¹
 ν CH₂ : 2960 cm⁻¹
 ν NO : 1560 cm⁻¹
 δ aromatique : 700 - 720 cm⁻¹



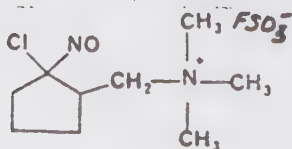
26 a -



26 b -



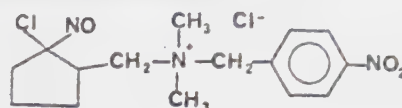
26 c -



29) 26 b - Chlorure de N-para nitrobenzyl-, N,N diméthyl
N-(chloro-2, nitroso-2 cyclopentyl) méthyl ammonium

P.M. : 362

P.F. : 140°C



Analyse centésimale

Th. = 49,73	Th. = 5,84	Th. = 11,60
C %	H %	N %
T. = 49,15	T. = 6,13	T. = 12,01

I.R. : (pastille KBr)

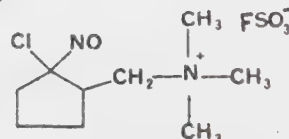
ν CH aromatique : 3000 cm^{-1}
 ν CH₂ : 1980 cm^{-1}
 ν NO : 1570 cm^{-1}
 ν NO₂ : 1520 - 1350 cm^{-1}
 δ aromatique : 700 - 730 cm^{-1}

R.M.N. du proton (voir 26 e)

30) 26 c - Fluosulfonate de N,N,N triméthyl, N-(chloro-2,
nitroso-2 cyclopentyl) méthyl ammonium

P.M. : 285,5

P.F. : /



Analyse centésimale

Th. = 37,82	Th. = 6,30	Th. = 9,80
C %	H %	N %
T. = 37,80	T. = 6,21	T. = 9,69

I.R. : (pastille KBr)

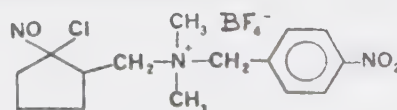
ν CH₂ : 2960 cm^{-1}
 ν NO : 1580 cm^{-1}
 ν FSO₃ : 1280 et 700 cm^{-1}

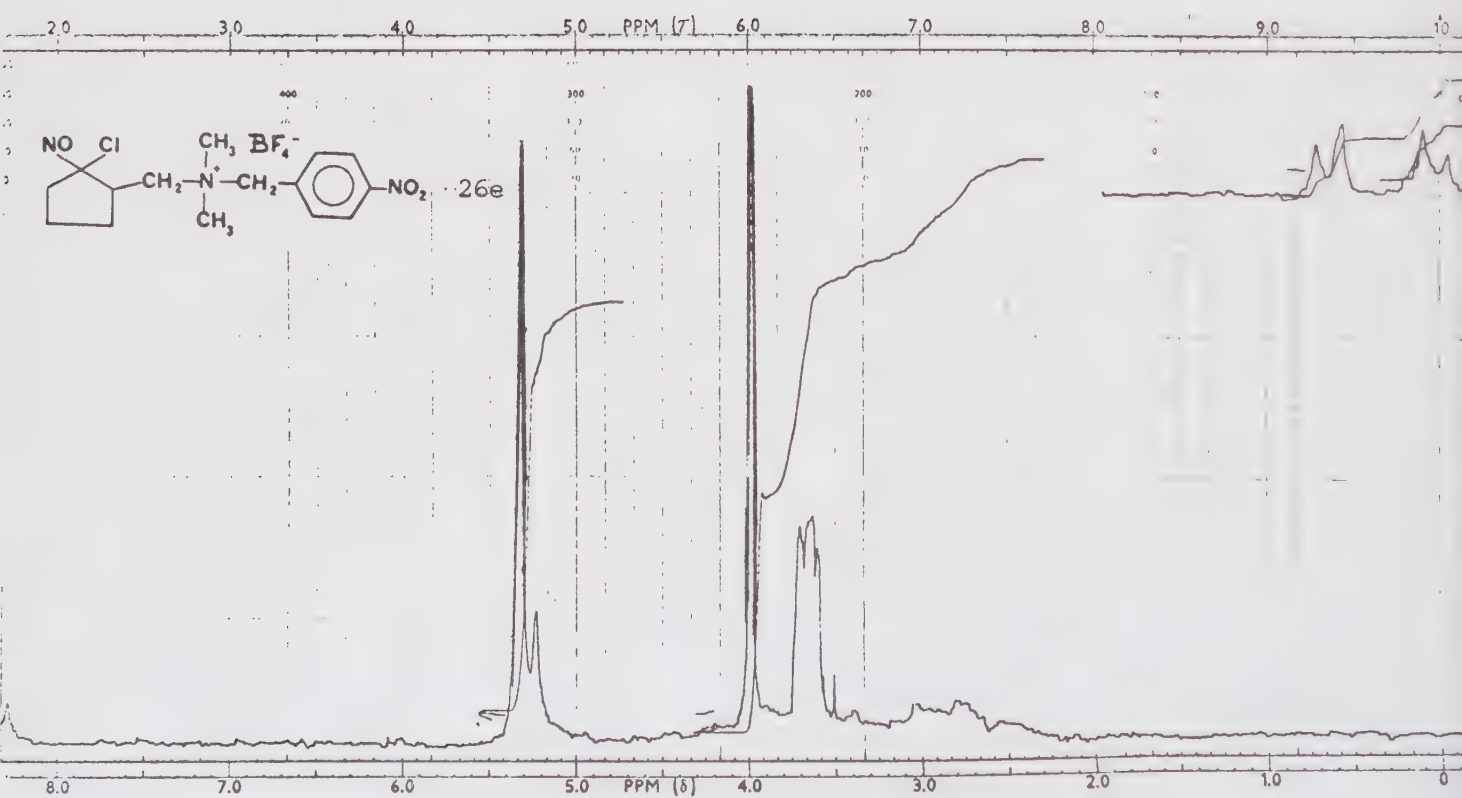
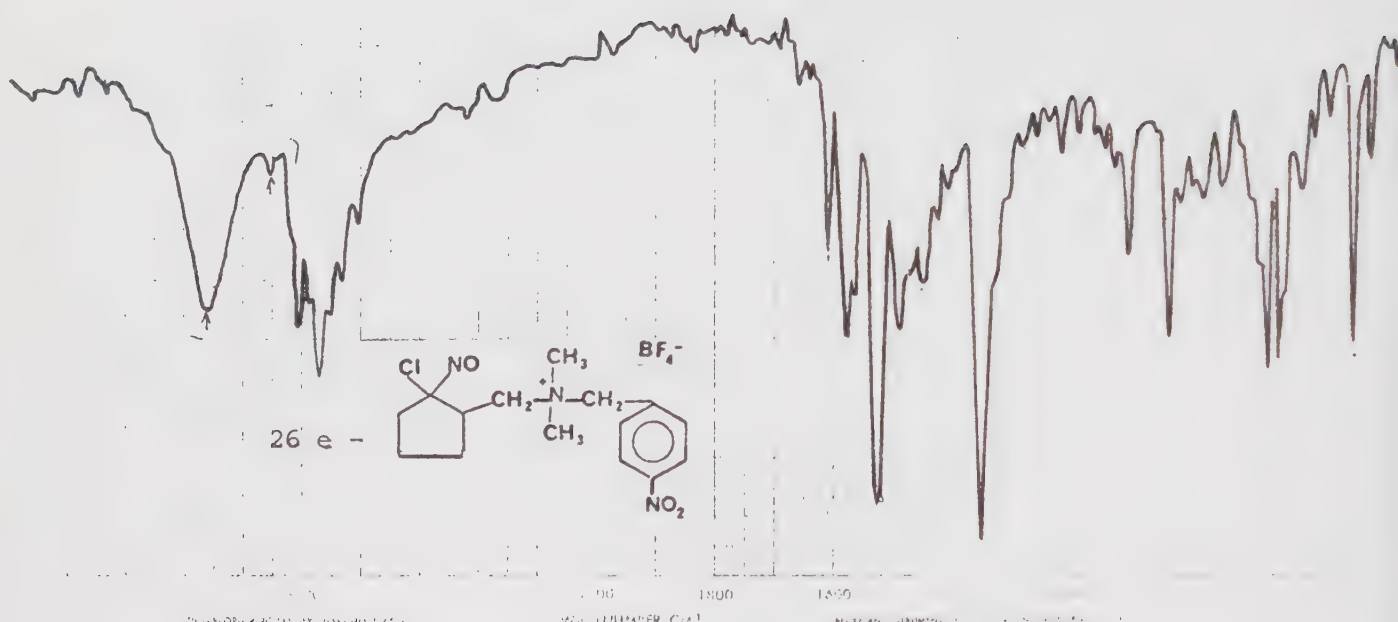
R.M.N. du proton (voir 26 f)

31) 26 e - Tetrafluoborate de N-paranitrobenzyle, N,N-diméthyl
N-(chloro-2, nitroso-2 cyclopentyl) méthyl ammonium

P.M. : 413,5

P.F. : hygroscopique





I.R. : (pastille KBr)

ν CH aromatique : 3010 cm^{-1}

ν CH₂ : 2930 cm^{-1}

ν NO : 1565 cm^{-1}

ν NO₂ : 1530 et 1350 cm^{-1}

δ aromatique : $700 - 740 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. du proton : (D₂O)

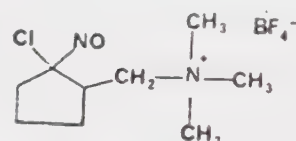
δ M : 3,7 ppm (H du cyclopentyl)

δ M : 4 ppm ($-\text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_2$)

δ S : 5,3 ppm (CH₂ benzylique)

δ M : 8,4 ppm (H aromatiques)

33) 26 f - Tetrafluoborate de N,N,N, triméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2 cyclopentyl) méthyl ammonium



P.M. : 273,5

P.F. : $130,4^\circ\text{C}$

Analyse centésimale

Th. = 39,48	Th. = 6,58	Th. = 10,23
C %	H %	N %
T. = 39,71	T. = 6,62	T. = 10,51

I.R. : (pastille KBr)

ν CH₂ : 2980 cm^{-1}

ν NO : 1570 cm^{-1}

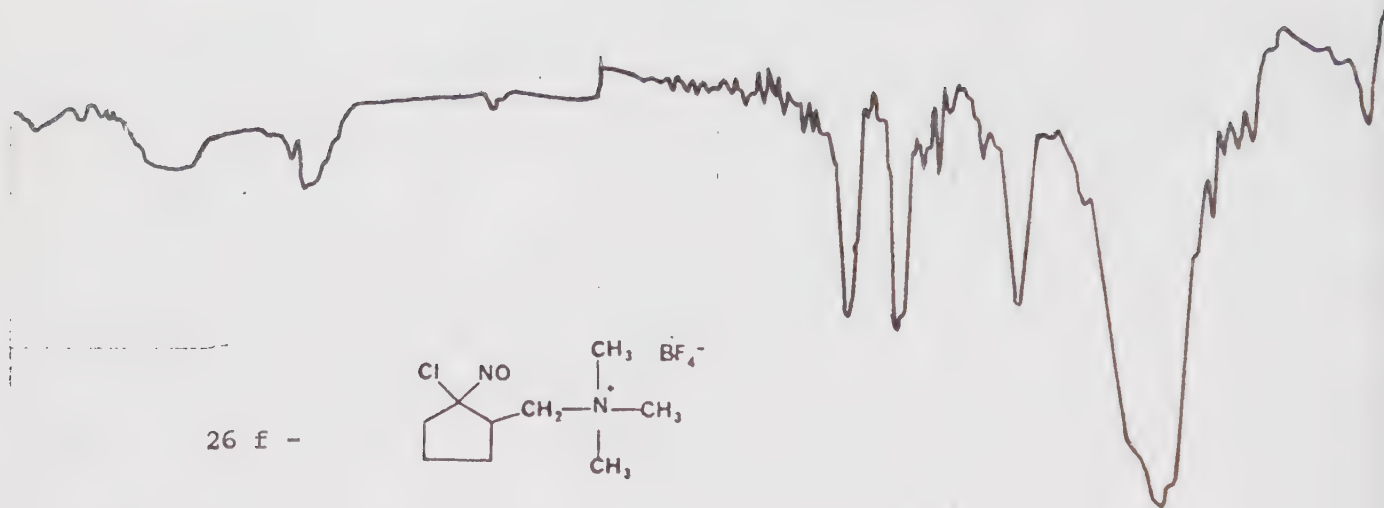
ν BF₄ : 1050 cm^{-1}

R.M.N. du proton (CD₃CN, TMS)

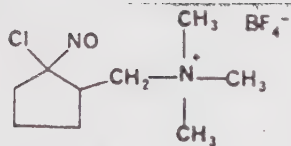
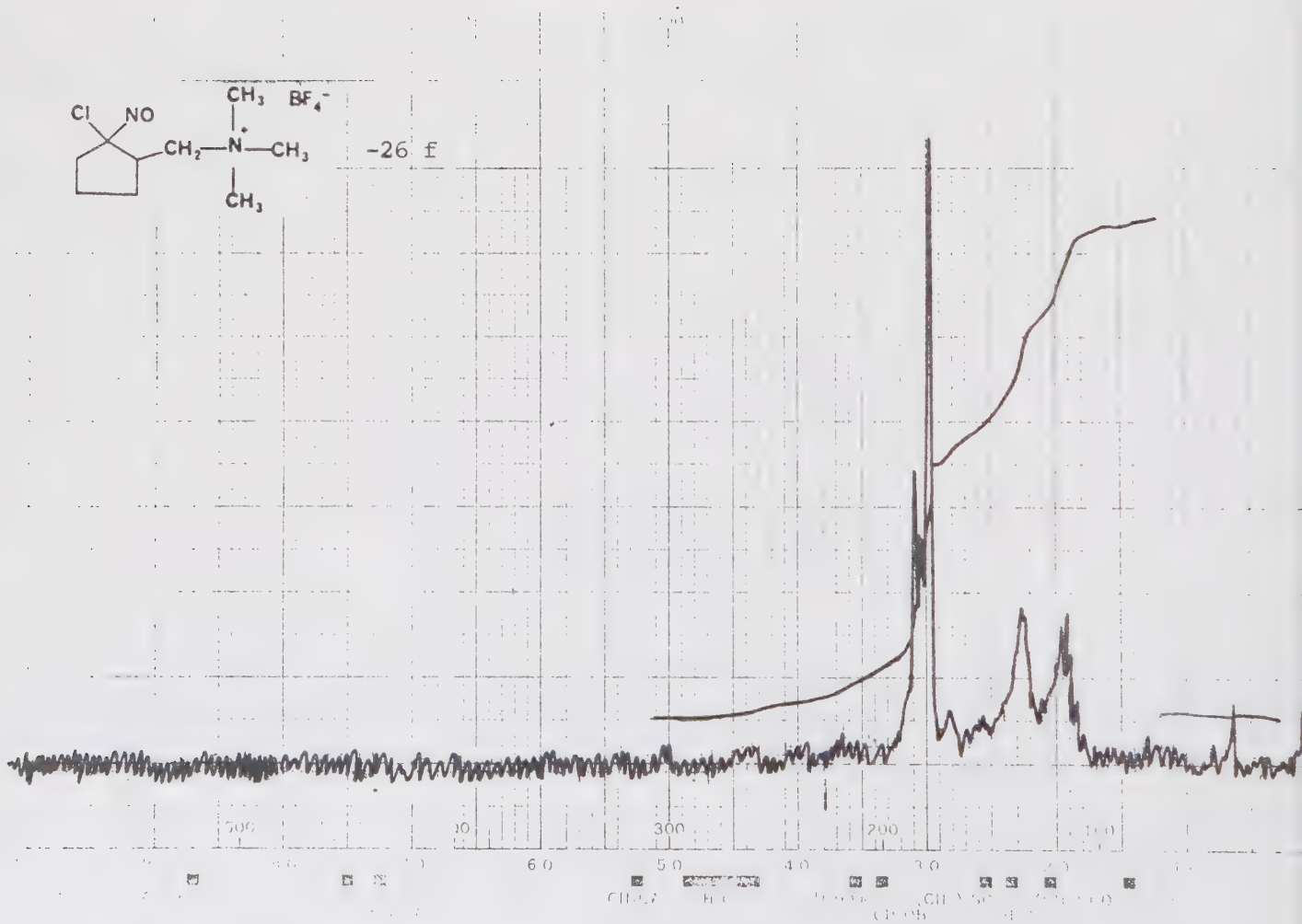
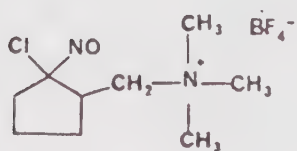
δ M : 2 ppm (7 H du cyclopentyl)

δ M : 3 ppm (11 H - $\text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)

Les dérivés de l'acétophénone peu stables n'ont pas été isolés à l'état cristallin et de ce fait les études spectrales n'ont pu être réalisées.



26 f -



-26 f

Données de l'étude spectrale en RMN du carbone-13, effectuée sur trois exemples types pris dans la série des dérivés chloronitrosés synthétisés au cours de ce travail

Les conditions expérimentales que nous avons développées pour réaliser la synthèse des composés chloronitrosés présentés dans ce travail conduisent de façon univoque aux formules écrites plus haut confirmées par l'analyse centésimale.

Cependant, comme nous l'avons signalé plus haut, la spectroscopie RMN du proton de la série étudiée s'est montrée relativement inopérante pour confirmer la structure de chaque molécule.

La résonance magnétique nucléaire sur le ^{13}C , en abondance naturelle, devait fournir par ses possibilités théoriques les moyens d'une confirmation analytique et structurale dans les cas particuliers de structures à différenciation stéréochimique.

Trois composés ont été retenus pour cette étude :

- 1) Série aliphatique, (I)
- 2) Série alicyclique, (II)
- 3) Série hétérocyclique (III)

Le dérivé linéaire (I) permet de connaître les déplacements chimiques induits par les fonctions ammoniums quaternaires d'une part, et surtout ceux induits par la fonction chloronitrosée pour laquelle il n'existe pas actuellement de données bibliographiques

A - Cas du fluosulfonate de (chloro-3, nitroso-3) butyl, triméthyl ammonium (I)

Le spectre ^{13}C découplé, (figure 1) montre cinq pics : un multiplet et quatre singulets très différenciés par leur déplacement chimique. Le pic de faible intensité situé à 121,84 ppm est facilement attribuable au carbone quaternaire de la fonction chloronitrosée : (C_2)

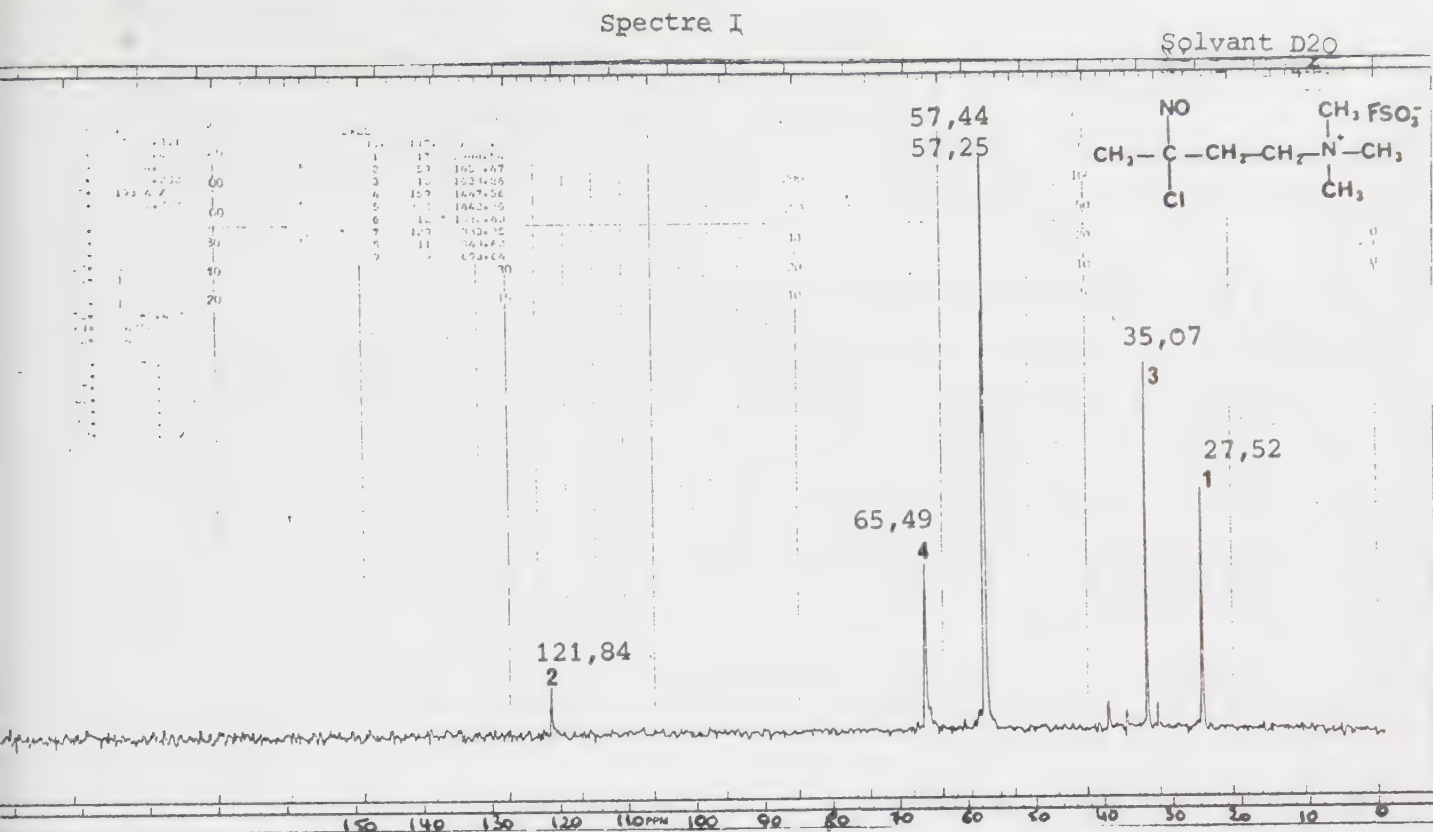
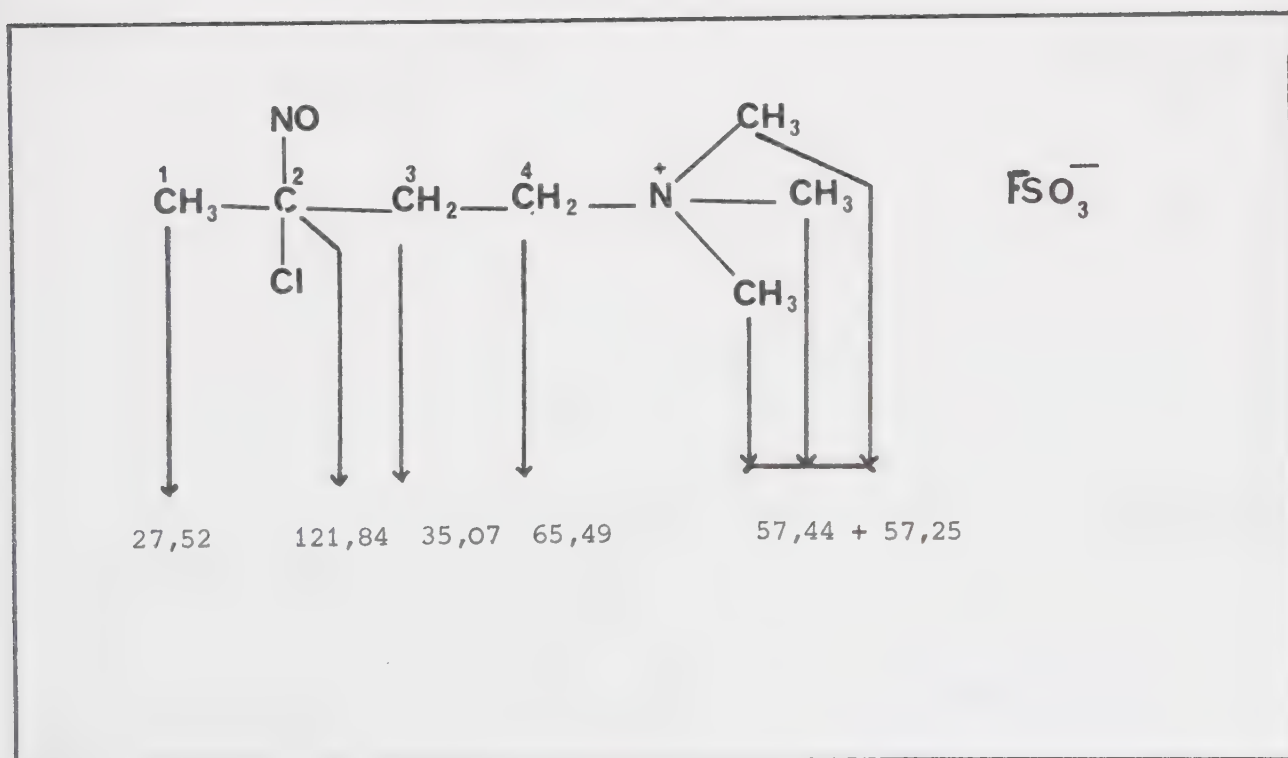
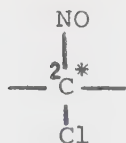


Figure 1



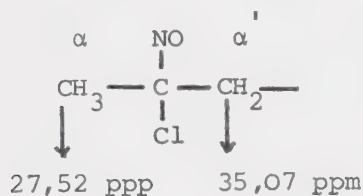


Les quatre pics restants sont disposés nettement en deux blocs résonnant à des champs différents :

- Le bloc résonnant vers les champs faibles comprend un singulet d'intensité moyenne situé à 65,49 ppm et attribué au méthylène en α de l'azote, puis un triplet situé à 7,25 et 57,44 ppm et représentant les trois groupements méthyle de la fonction ammonium quaternaire :



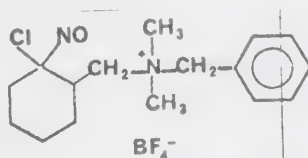
- Le bloc résonnant vers les champs forts comprend deux singulets : l'un situé à 27,52 ppm correspond au groupement méthyl en α de la fonction chloronitrosée et l'autre situé à 35,07 ppm correspond au groupement méthylène en α' de la fonction chloronitrosée



La figure 1 résume les caractéristiques spectrales et structurales de ce composé.

B - Cas du fluoborate de N-benzyl, N,N, diméthyl, N-(chloro-2, nitroso-2 cyclohexyl) méthyl ammonium (p. 105)

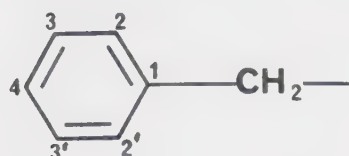
Le spectre ^{13}C découplé (figure 2) présente ici un ensemble complexe d'une vingtaine de pics plus ou moins différenciés.



La structure étudiée ne présentant que 16 atomes de carbone, il faut envisager l'existence d'un mélange de stéréoisomères au niveau du système cyclohexanique pour expliquer le nombre élevé de pics . Le spectre montre une répartition des pics sur deux plages distinctes situées l'une vers les champs faibles, l'autre vers les champs forts.

Aux champs faibles apparaissent six pics d'intensité différente :

. Trois pics intenses représentent les carbones



+ C_2 et C'_2 (en ortho)	}	du noyau aromatique
+ C_3 et C'_3 (en méta)		
+ C_4 (en para)		

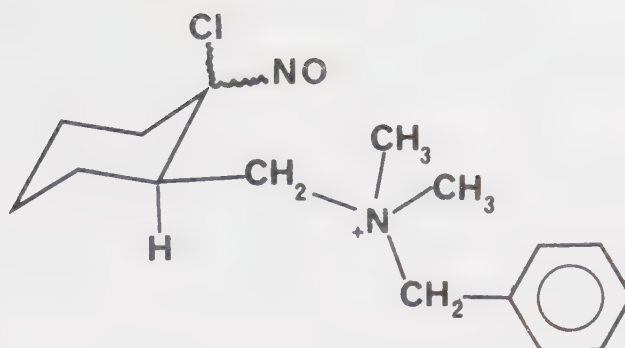
. Les trois pics de faible intensité correspondent à des carbones quaternaires :

+ 1 pic de très faible intensité vers 143 ppm représente le carbone quaternaire C_1 du noyau aromatique
 + 2 pics situés à 121,67 et 118,09 ppm représentent le carbone quaternaire portant la fonction chloronitrosée et appartenant à chacun des deux stéréoisomères (voir plus loin).

Aux champs forts résonnent les carbones de la chaîne latérale et du système cyclohexanique.

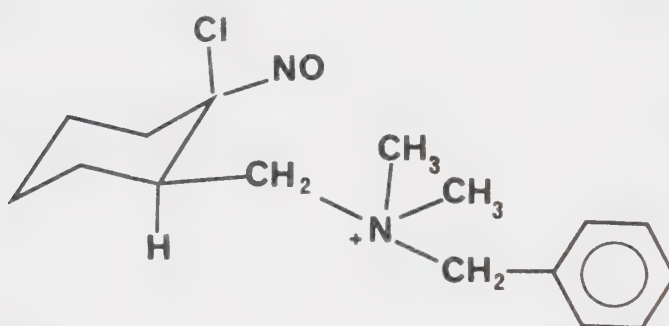
L'interprétation complète du spectre ne peut se réaliser que sur la base d'hypothèses structurales en liaison avec la stéréochimie probable du noyau cyclohexanique.

En considérant la stéréochimie de la jonction cycle-chaîne latérale, l'hypothèse la plus vraisemblable consiste à admettre une conformation équatoriale pour la chaîne latérale :

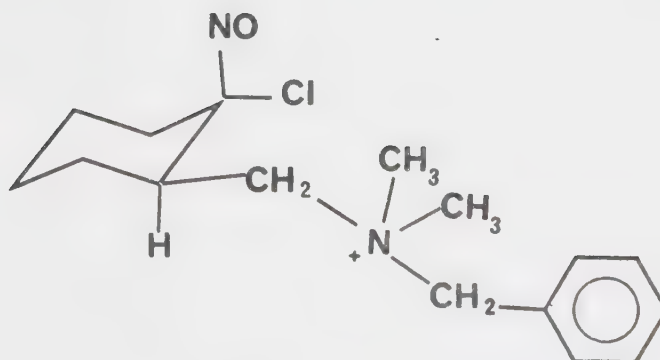


imposant un blocage rotationnel par encombrement stérique .

Dès lors, deux configurations peuvent exister au niveau du groupement chloronitrosé géminé : l'une résultant d'une entrée axiale du chlore lors de l'attaque sur l'oxime conduisant à la configuration générale suivante :



l'autre résultant d'une entrée équatoriale du chlore au cours de la même réaction :



La coexistence de ces deux formes permet d'interpréter le double signal à 121,67 et 118,09 ppm pour le carbone quaternaire de la fonction chloronitrosée :



Il est possible en utilisant les tables d'incrémentes données dans la littérature (63 , page 44) de calculer les déplacements chimiques des divers carbones du système cyclohexanique en fonction de l'effet électroattracteur des substituants et de la stéréochimie particulière à chaque forme.

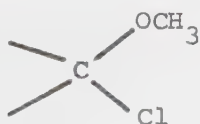
Les valeurs exactes des incrémentes pour la fonction chloronitrosée étant inconnues, nous avons dû procéder à des approximations et comparer les valeurs calculées avec les données de l'enregistrement..

Le déplacement chimique de chaque carbone du système cyclohexanique est donné par la relation :

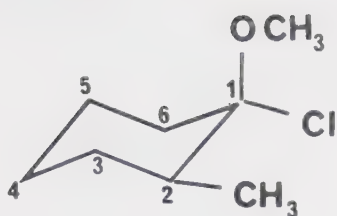
$$\delta_{\text{C}} = 27,3 + \sum_i^n (A_i (R_i) + \text{terme correctif})$$

où A_i représente la valeur de l'incrément dépendant de la nature du substituant R_i et de la stéréochimie axiale ou équatoriale.

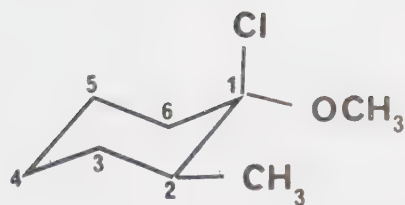
La valeur du "terme correctif " et de l'incrément propre à la fonction chloronitrosée étant inconnues nous avons utilisé les données de la littérature appliquées à une fonction hypothétique de la forme :



incluse dans un système cyclique simplifié (un groupement méthyl remplace la chaîne latérale) et qui correspond aux deux formules suivantes :



(A)



(B)

Bien qu'imprécise par le jeu des approximations qui ont dû être envisagées, cette méthode permet de calculer la position relative de bandes théoriques et de confronter les résultats à l'expérience.

Les calculs fournissent les résultats suivants :

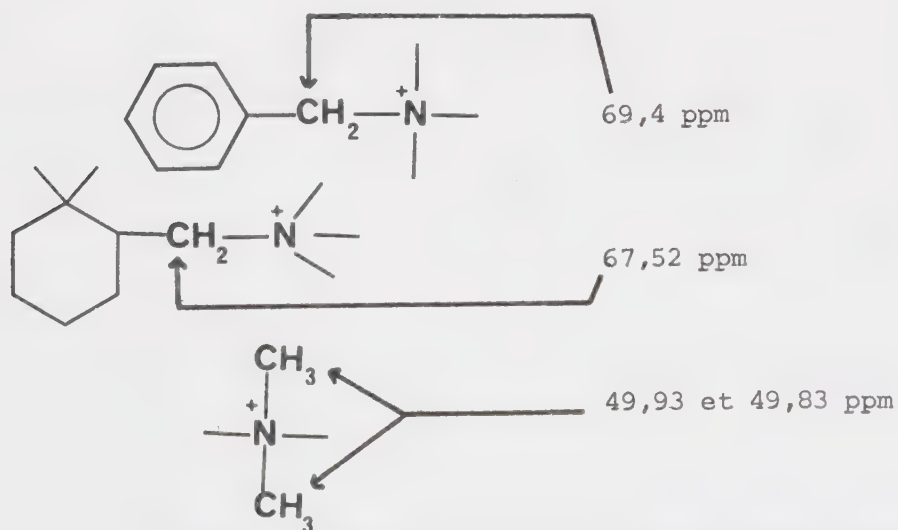
Forme A : $\begin{cases} \text{CH}_3\text{-O axial} \\ \text{Cl équatorial} \\ \text{CH}_3 \text{ équatorial} \end{cases}$	Forme B : $\begin{cases} \text{CH}_3\text{O équatorial} \\ \text{Cl axial} \\ \text{CH}_3 \text{ équatorial} \end{cases}$
$\delta C_1 = 116,3 \text{ ppm}$ $\delta C_2 = 46,3 \text{ ppm}$ $\delta C_3 = 29,3 \text{ ppm}$ $\delta C_4 = \underline{24,3} \text{ ppm}$ $\delta C_5 = 20,1 \text{ ppm}$ $\delta C_6 = 40,3 \text{ ppm}$	$\delta C_1 = 121,3 \text{ ppm}$ $\delta C_2 = 48,3 \text{ ppm}$ $\delta C_3 = 27,3 \text{ ppm}$ $\delta C_4 = \underline{24,3} \text{ ppm}$ $\delta C_5 = 18,1 \text{ ppm}$ $\delta C_6 = 31,3 \text{ ppm}$

Les comparaisons de ces valeurs avec les valeurs expérimentales des déplacements chimiques se rapportant aux composés chloronitrosés fournit les concordances suivantes :

δ mesuré	δ calculé
121,67 ppm	121,3 ppm
118,09 ppm	116,3 ppm
43,10 ppm	48,3 ppm
38,75 ppm	46,3 ppm
37,28 ppm	40,3 ppm
33,46 ppm	31,3 ppm
31,10 ppm	29,3 ppm
25,14 ppm	27,3 ppm
24,56 ppm	24,3 - 24,3 ppm
24,27 ppm	20,1 ppm
21,39 ppm	18,1 ppm

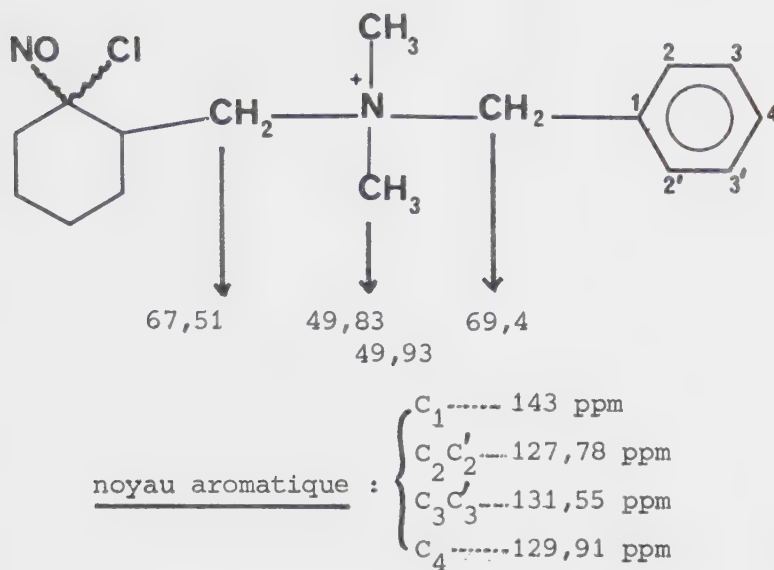
Bien que légèrement dispersées ces valeurs permettent de retrouver dans le spectre du composé étudié le nombre de pics prévu par le calcul et d'affecter à chacun d'eux une correspondance stéréochimique probable.

Sachant en outre que les pics situés à 69,4 ppm, 67,52 ppm, 49,93 et 49,83 ppm représentent les carbones liés à la fonction ammonium quaternaire :

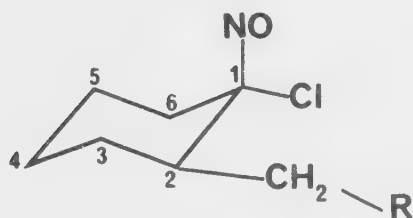


Il devient possible de faire les attributions suivantes :

Eléments communs aux deux structures : (Figure 2)

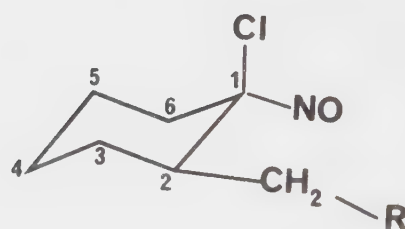


Eléments particuliers aux deux isomères :



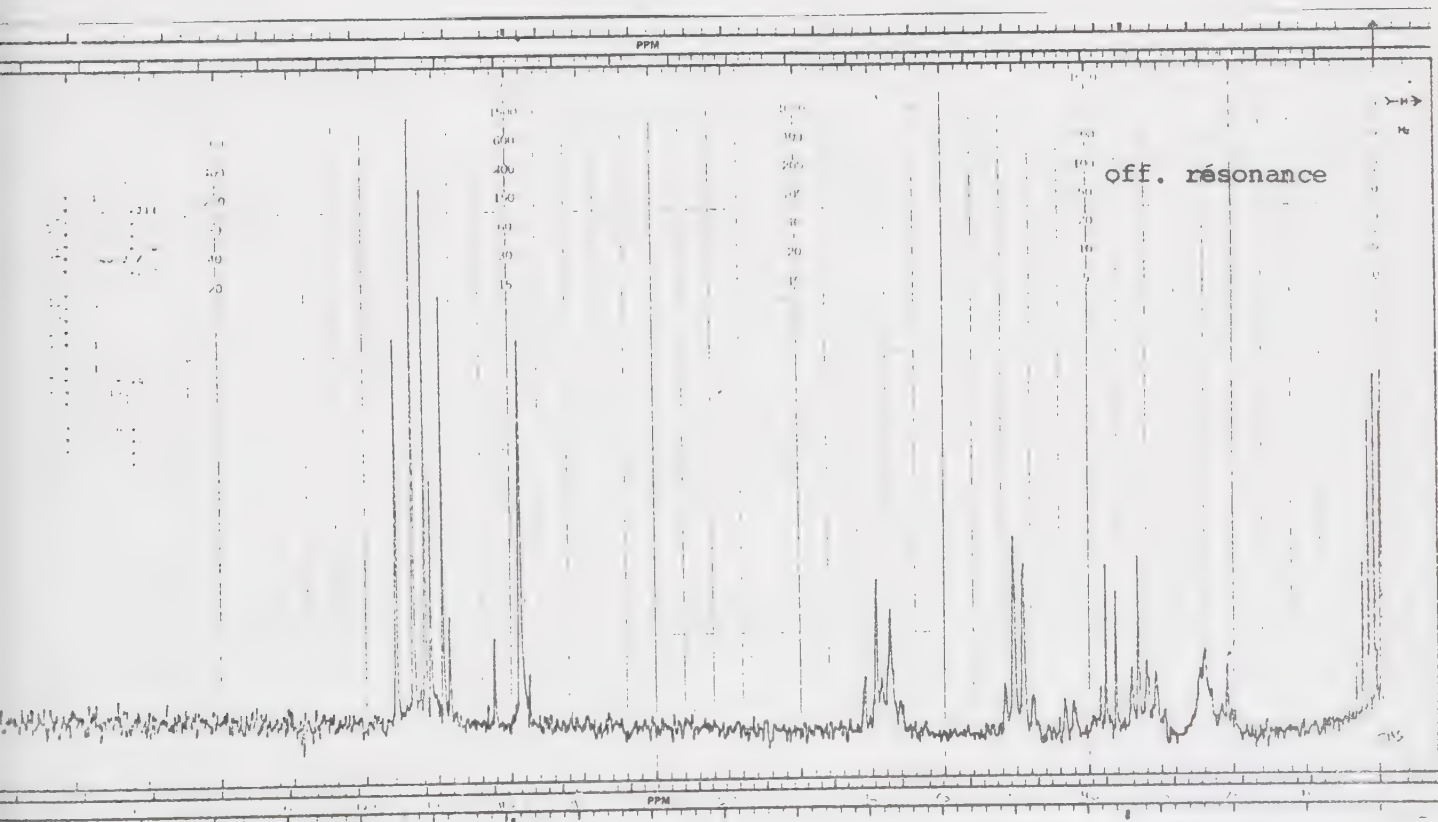
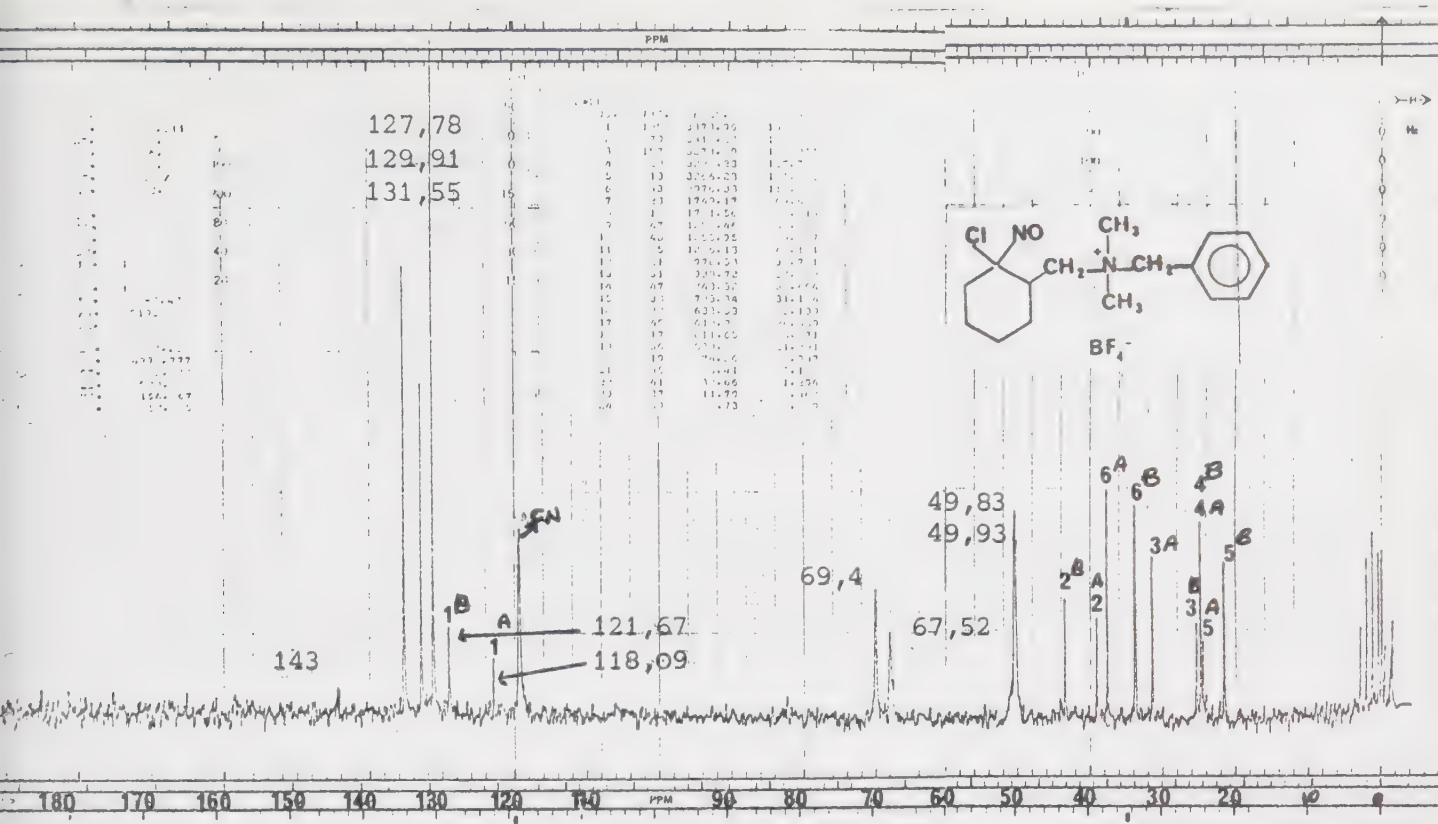
A

$\delta \text{ C}_1$:	118,09 ppm
$\delta \text{ C}_2$:	38,75 ppm
$\delta \text{ C}_3$:	31,10 ppm
$\delta \text{ C}_4$:	24,56 ppm
$\delta \text{ C}_5$:	24,27 ppm
$\delta \text{ C}_6$:	37,28 ppm

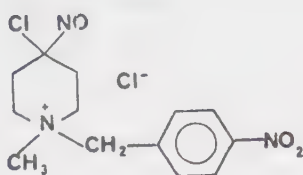


B

$\delta \text{ C}_1$:	121,67 ppm
$\delta \text{ C}_2$:	43,1 ppm
$\delta \text{ C}_3$:	25,14 ppm
$\delta \text{ C}_4$:	24,56 ppm
$\delta \text{ C}_5$:	21,39 ppm
$\delta \text{ C}_6$:	33,46 ppm

Solvant CD_3CN (TMS)

C - Chlorure de N-paranitrobenzyle, N-méthyl, chloro-4 nitroso-4
pipéridinium



Le spectre ^{13}C (figure 3) montre une série d'une dizaine de pics répartis en deux plages : aux champs faibles et champs forts.. Deux pics dans les champs forts à 60,85 et 31,68 ppm sont nettement dédoublés.

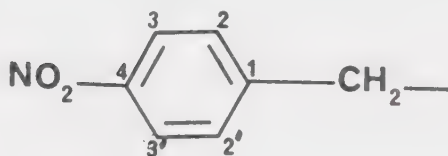
- Champs faibles :

5 pics apparaissent respectivement à :

178,37 ppm	}	noyau aromatique
159,08 ppm		
138,65 ppm		
132,25 ppm		

et 113,93 ----- carbone quaternaire de la fonction chloronitrosée

L'interprétation du système aromatique est simple :



C_4 : 178,37
 C_1 : 159,08

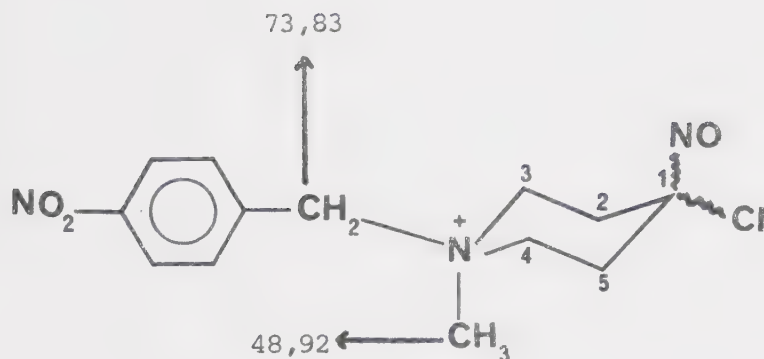
$\text{C}_2-\text{C}_{2'}$: 132,25
 $\text{C}_3-\text{C}_{3'}$: 138,65

- Dans les champs forts

- Le CH_2 benzylique et le CH_3 rattaché à la fonction ammonium quaternaire apparaissent respectivement à :

73,83 ppm (triplet en off. résonance)

48,92 ppm (quadruplet en off. résonance)



- L'interprétation des deux signaux dédoublés à

61,32 et 60,85 ppm d'une part,

32,45 et 31,68 ppm d'autre part,

qui appartiennent au système hétérocyclique, se réalise par l'utilisation des données obtenues avec le spectre du fluorosulfonate de chloro-2, nitroso-2 butyl triméthyl ammonium.

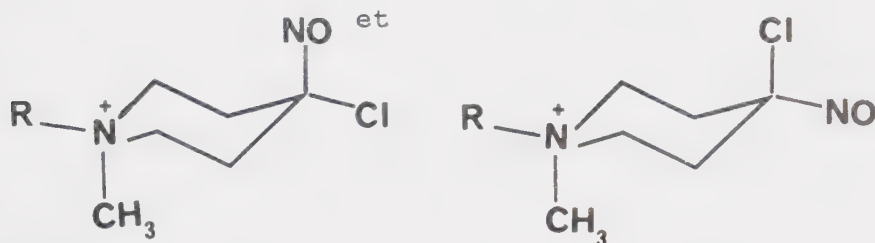
Les signaux centrés vers 61 ppm appartiennent au méthylènes cycliques liés à la fonction ammonium quaternaire, les signaux centrés vers 32 ppm aux méthylènes liés à la fonction chloro nitrosée.

C_3 et C_4 : 60,85 et 61,32 ppm

C_2 et C_5 : 31,68 et 32,45 ppm

Le dédoublement de ce couple de signaux est très vraisemblablement lié à l'existence de deux configurations distinctes au niveau de la fonction chloro-nitrosé :

soit



En acceptant le principe généralement observé qu'une compression stérique conduit à un blindage des signaux, on peut émettre l'hypothèse que la forme à - N = O axiale plus contrainte est responsable du signal le plus blindé et de forte intensité de chaque doublet : ce serait donc la forme majoritaire. La forme à - N = O équatorial, donnant des signaux de plus faible intensité et moins blindés serait donc minoritaire. Cette hypothèse se trouve étayée par l'aspect mécanistique de la réaction conduisant à la formation des chloronitrosés : l'entrée équatoriale du chlore, stériquement favorisée, est plus facile que l'entrée axiale, le nitrosé axial devient donc prédominant, ce que semble établir la RMN ¹³C.

Spectre III

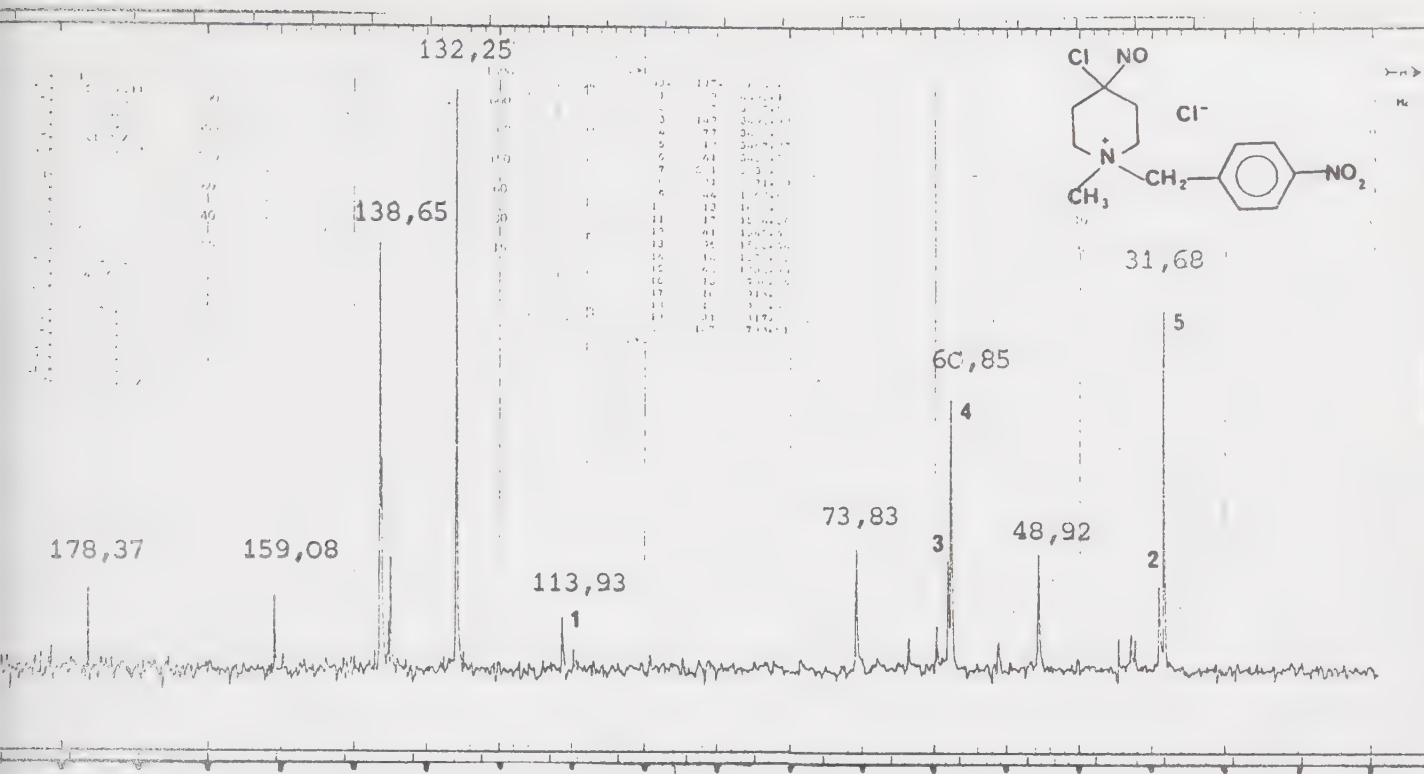
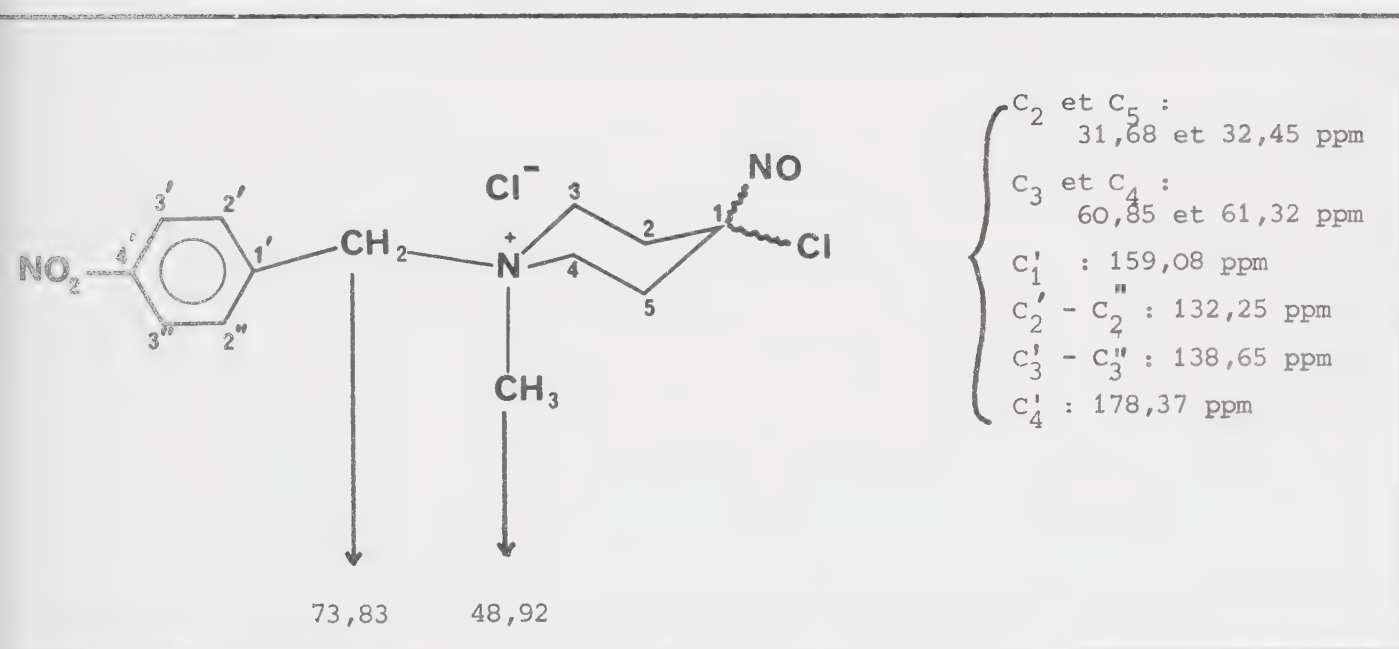
Solvant D_2O 

Figure 3



DEUXIEME PARTIE

REACTIVITE CHIMIQUE DES DERIVES GEM CHLORONITROSES

INTRODUCTION

L'instabilité des composés chloronitrosés liquides synthétisés jusqu'ici, et leurs mauvaises caractéristiques physiques ont fait que peu de travaux étaient consacrés à l'étude de leurs propriétés chimiques.

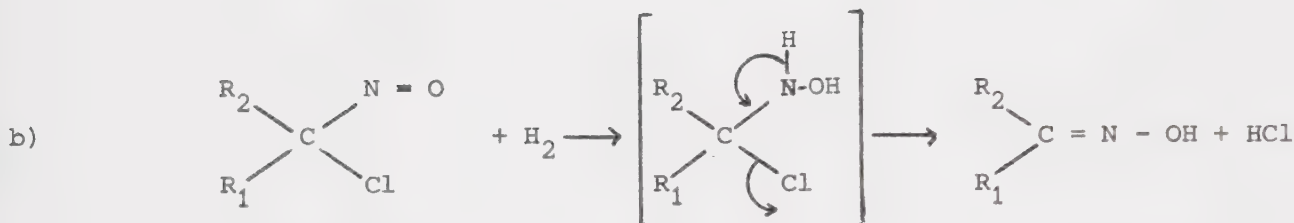
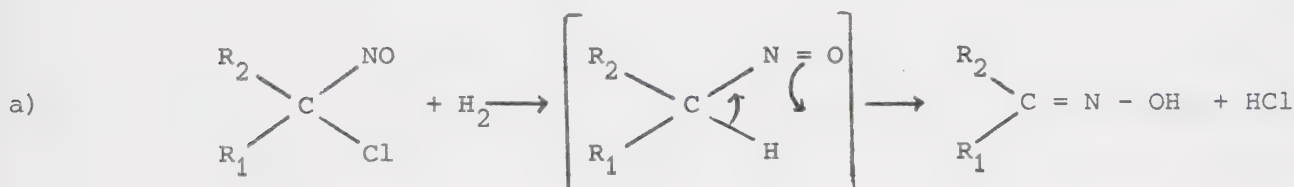
Néanmoins un certain nombre de réactions ont été rapportées dans la littérature :

- Réactions d'oxydo-réduction,
- Réactions d'addition sur la double liaison - N = O :
ex (avec organo-métalliques),
- Réactions de condensation (Diels Alder),
- Décomposition photochimique.

1 - REDUCTION CATALYTIQUE

L'utilisation à cet effet du palladium sur oxyde d'alumine activé, ou du sulfate de baryum dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acide acétique, n'a pas donné des résultats satisfaisants. Par contre l'hydrogénation des dérivés chloronitrosés (I), (II), (III), en présence d'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle a permis d'obtenir les oximes de départ avec un rendement de 86 % .

Deux mécanismes ont été proposés par l'auteur pour expliquer le déroulement de la réaction d'hydrogénation :



2 - REDUCTION DES DERIVES CHLORONITROSES I, II et III par l'hydrure de lithium aluminium, ou le borohydrure de sodium

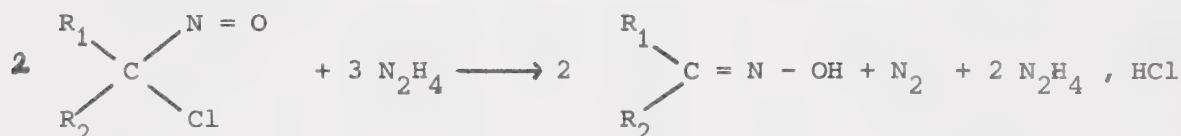
L'addition d'hydrure de lithium aluminium à une solution étherée, bleue, des dérivés (I), (II) ou (III), conduit à la décoloration de ces solutions.

L'identification des produits de réaction montre que le produit majoritaire est l'oxime de départ correspondant à ces trois dérivés chloronitrosés :

A - REDUCTION DES DERIVES GEM CHLORONITROSES

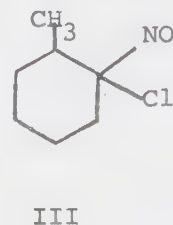
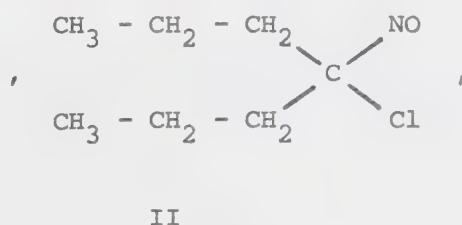
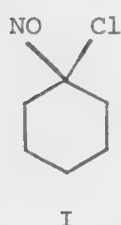
La réduction des composés gem chloronitrosés a été réalisée à l'aide de différents réducteurs :

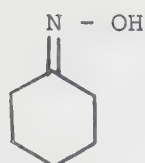
PILOTY (33), puis MULLER (34) ont constaté que l'hydrazine réduisait les dérivés chloronitrosés géminés pour conduire aux oximes de départ selon le schéma suivant :



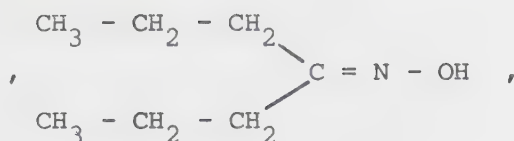
Il y a décoloration de la solution bleue de départ et dégagement d'azote dont la mesure permettait le dosage quantitatif des composés chloronitrosés réduits.

A la même époque, MULLER (35) a procédé à la réduction comparative de trois dérivés gem chloronitrosés : le chloro-1, nitroso-1, cyclohexane (I), le chloro-4, nitroso-4, n-heptane (II) et le chloro-1, nitroso-1, méthyl-3 cyclohexane (III) : Tableau 13, page 115.

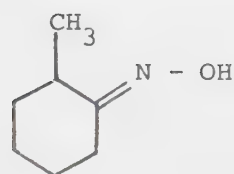




I a



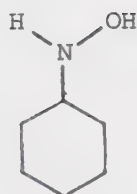
II a



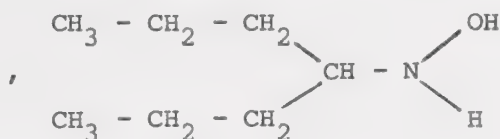
III a

Le rendement de la réaction est de 41 - 72 % .

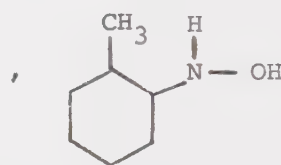
On a pu séparer et identifier également une petite quantité de N-alkyl hydroxylamine correspondant à chacun des chloronitrosés engagés dans la réaction :



I b



II b



III b

L'utilisation du borohydrure de sodium comme réducteur donne de meilleurs rendements en oxime mais la réaction est plus lente (50 - 70 %).

Le solvant utilisé est un mélange d'eau et d'éthanol.

3 - REDUCTION PHOTOCHEMIQUE

L'exposition des dérivés gem chloronitrosés bleus aux rayonnements lumineux, entraîne un changement de la couleur bleue en brun foncé et un dégagement d'acide chlorhydrique.

Il se forme une résine dont on a pu extraire avec un mauvais rendement, 8 à 20 % , un produit identifié à l'oxime de départ .

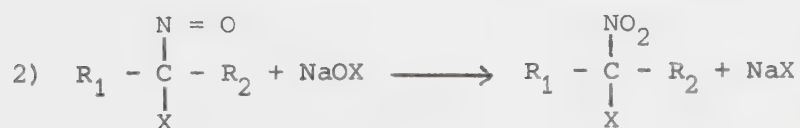
TABLEAU 13

Dérivés gem chloronitrosés	Rendement en oxime %			
	Réduction catalytique	Li Al H ₄	NaBH ₄	Réduction photochimique
Chloro-1, nitroso-1, cyclohexane (I)	83 - 86	41 - 42	49 - 61	8 - 10
-				
Chloro-4, nitroso-4,n-heptane (II)	70 - 73	71 - 73	70 - 78	18 - 21
Chloro-1, nitroso-1, méthyl-2 cyclohexane (III)	72 - 75	60 - 66	56 - 68	14 - 16

B - OXYDATION DES DERIVES GEM CHLORONITROSES

Nous avons vu que l'addition d'hypohalogénites alcalins ou d'halogènes libres, sur des oximes, conduisaient aux composés gem halogénonitrosés correspondant à ces oximes.

En présence d'un excès d'hypohalogénites les composés gem chloronitrosés sont à leur tour oxydés en gem chloronitrés (36) (37) (38) :



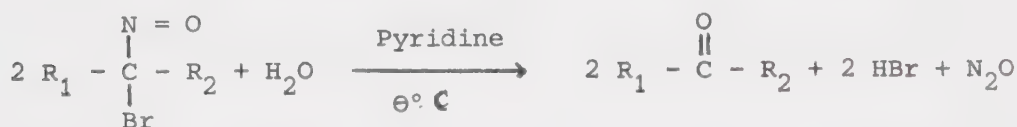
X = Cl, Br

L'oxydation des dérivés gem chloronitrosés à l'aide d'un mélange d'acide nitrique et d'acide acétique (8) ou à l'aide d'une solution d'acide nitrique et d'eau oxygénée à 30 % (11), conduit également aux dérivés gem chloronitrés. Cette dernière réaction étant exothermique, il est nécessaire de manipuler à basse température.

Plus tard, KOSINSKY (3) procédait à l'oxydation d'une série de composés gem chloronitrosés à l'aide d'acide nitrique dilué et obtenait les dérivés gem chloronitrés avec les mêmes rendements que précédemment (72 - 84 %). Cette réaction est beaucoup moins exothermique et il n'y a pas de risque d'explosion.

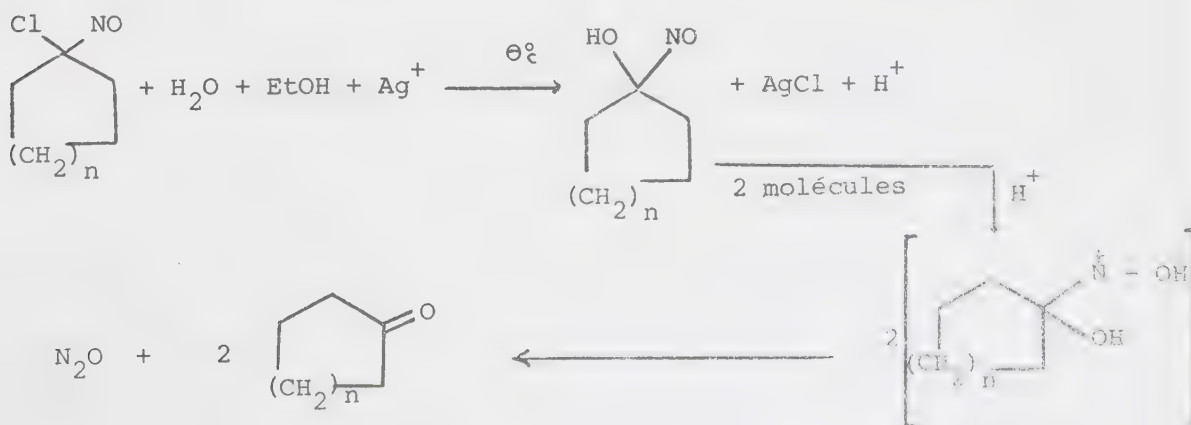
C - HYDROLYSE DES DERIVES CHLORONITROSES

L'hydrolyse à chaud des dérivés gem bromonitrosés, entreprise par PILOTY (4) a conduit après décomposition de la molécule à la cétone correspondante avec libération de N_2O et d'acide bromhydrique :



D - REACTIONS DE SOLVOLYSE

HAWTHORNE et STRAHM (39) (40) ont procédé à la décomposition à chaud du gem chloronitrosocyclohexane et du gem chloronitrosocyclopentane à l'aide d'un mélange de 50 %, 30 % et 20 % respectivement d'acétonitrile, eau et éthanol, en présence de perchlorate d'argent. Les produits de réaction ont été identifiés à la cyclohexanone et la cyclopentanone :



E - REACTIONS DES ORGANOMETALLIQUES AVEC LES DERIVES GEM CHLORONITROSES

Comme précédemment, peu de travaux étaient consacrés à ces réactions. Le seul travail intéressant en relation avec ces propriétés est rapporté par ASTON (10) à la suite d'une série de réactions faisant intervenir des organométalliques variés. Les dérivés halogénonitrosés engagés dans ces réactions sont soit le chloro-2, nitroso-2 propane soit le bromo-2, nitroso-2 propane.

Deux groupes d'organométalliques ont été utilisés par les auteurs au cours de cette étude :

- les organozinciques : le diméthylzinc et le diéthylzinc,
- les réactifs de Grignard : le bromure d'éthyl-magnésium, le chlorure de méthylmagnésium ou encore le bromure de phénylmagnésium.

Les résultats varient en fonction de la stoechiométrie de ces réactions.

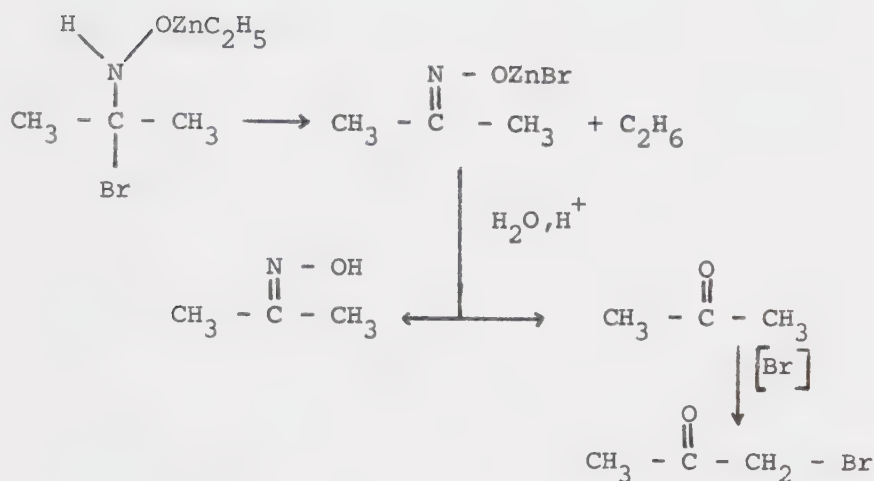
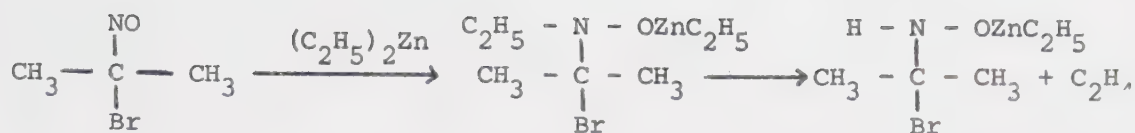
a) Réaction d'une mole de diméthylzinc avec une mole de chloro-2, nitroso-2 propane

La réaction évolue dans de l'éther anhydre à 0°C pendant 24 h.

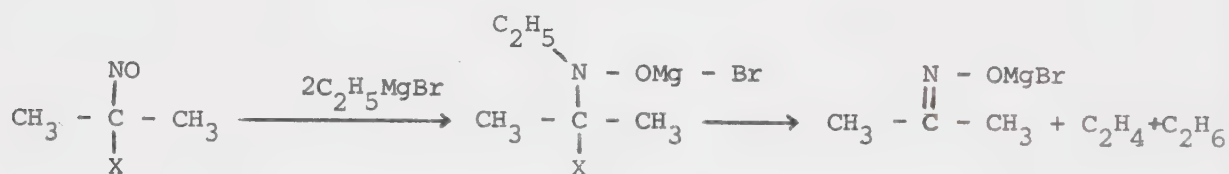
L'analyse des produits de réaction montre qu'il se dégage un gaz identifié au méthane CH_4 (Rt 10 %). L'hydrolyse en milieu sulfurique de la solution étherée et l'extraction de la phase aqueuse permet d'isoler de l'acétone oxime (Rt = 19 %).

On a pu également identifier de l'acétone (Rt = 23 %) et de la méthylhydroxylamine décomposée en chlorhydrate de méthylamine (Rt = 26 %) .

Le schéma réactionnel proposé par les auteurs est le suivant :



c) La réaction du bromure d'éthylmagnésium (2 moles) avec d'une part le chloro-2 nitroso-2 propane (1 mole) et le bromo-2, nitroso-2 propane (1 mole) d'autre part, conduit à la formation d'éthylène d'éthane, d'acétone, d'acétone oxime et de l'hydroxylamine :



X = Cl, Br

d) Par contre, l'utilisation du chlorure de méthyl magnésium (2 moles), donne des résultats différents de ceux obtenus précédemment:

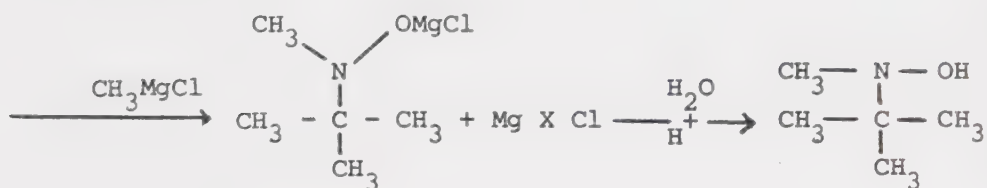
En effet il semble que la réaction évolue par un autre mécanisme car on n'a pas constaté de dégagement gazeux (éthylène, éthane) au cours de la réaction.

L'hydrolyse du milieu réactionnel et l'extraction continue à l'éther a permis d'isoler dans la phase étherée uniquement de la chloracétone (dans le cas du chloro-2 nitroso-2 propane); et de la bromacétone plus de l'acétone oxime (dans le cas du bromo-2 nitroso-2 propane).

Dans la phase aqueuse, et dans les deux cas, on a pu isoler de l'acétone et un produit hygroscopique identifié à la N-t-butyl N-méthyl hydroxylamine (PF = 59 - 60°C).



X = Cl, Br

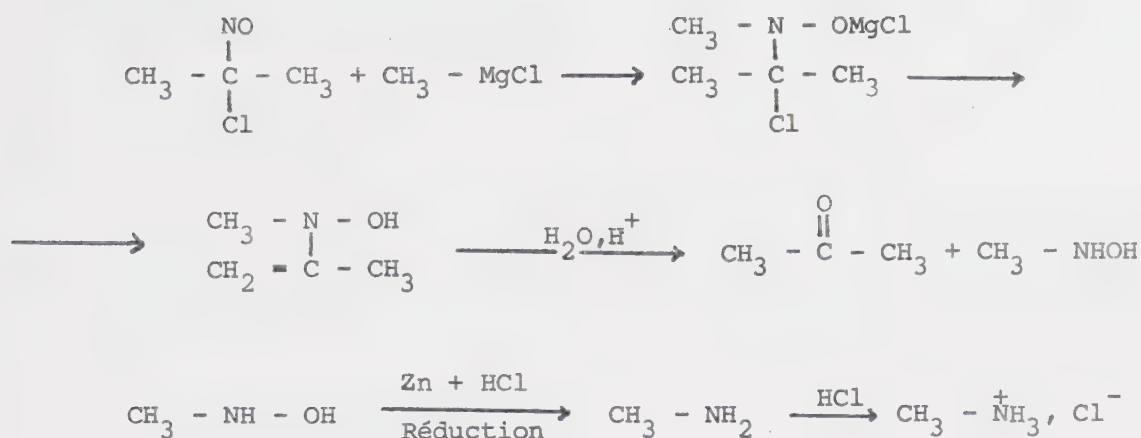


N-méthyl, N-t butyl
hydroxylamine

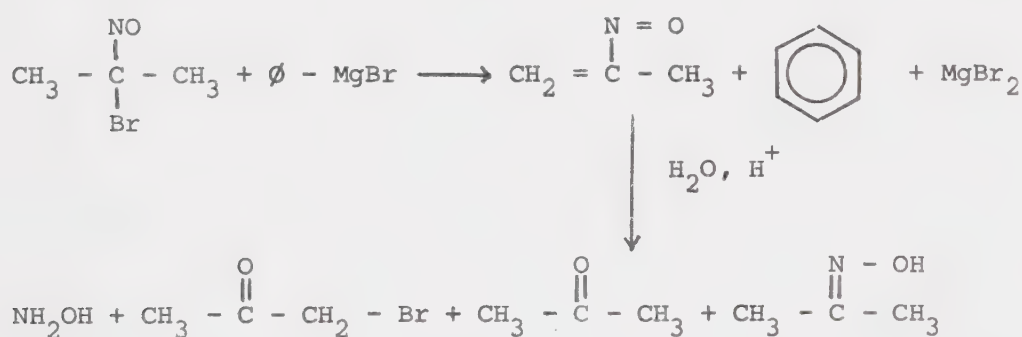
e) La réaction mole à mole de chloro-2, nitroso-2 propane avec le chlorure de méthyl magnésium est très lente et incomplète.

On récupère après 24 heures de temps de réaction 20 % de dérivé chloronitrosé n'ayant pas réagi. Par ailleurs, on obtient un mélange résiduel goudronneux et très impur dont on a pu extraire de petites quantités d'acétone, d'acétone oxime et de chlorhydrate de méthylamine.

Le schéma réactionnel semble être :



f) Enfin la réaction entre le bromure de phényl magnésium (1,5 mole) avec le bromo-2 nitroso-2 propane (1 mole) évolue comme précédemment et on isole en fin d'expérience et après le traitement approprié du milieu réactionnel, de la bromacétone, de l'acétone, de l'acétone oxime, de l'hydroxylamine et du benzène. On récupère une quantité appréciable de goudrons.



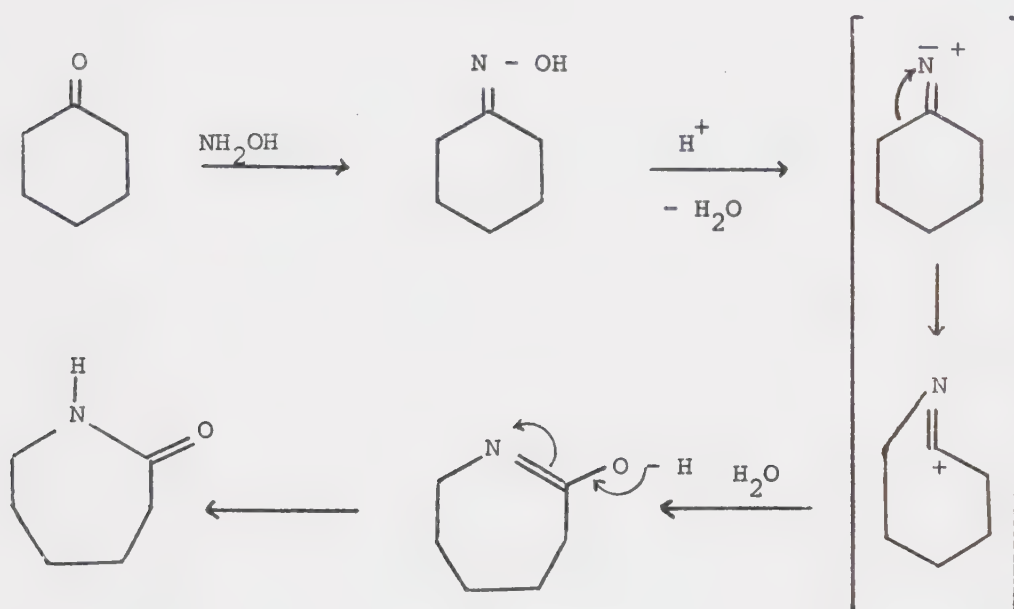
L'étude des réactions des organométalliques avec les dérivés gem halogénéonitrosés est donc assez complexe et les produits obtenus sont pour la plupart des produits secondaires dont l'intérêt est limité. En plus la formation au cours de la réaction d'un résidu goudronneux important rend difficile l'extraction et la purification des produits de réactions.

F - ACTION DE LA TRIPHENYLPHOSPHINE SUR LES DERIVES GEM CHLORONITROSES

1 - RAPPEL

L'action du triéthylphosphite sur le chloro-2, nitroso-2 propane conduit à la formation du diéthyl isopropylidène amino phosphate sans qu'il y ait transposition de Beckmann (39).

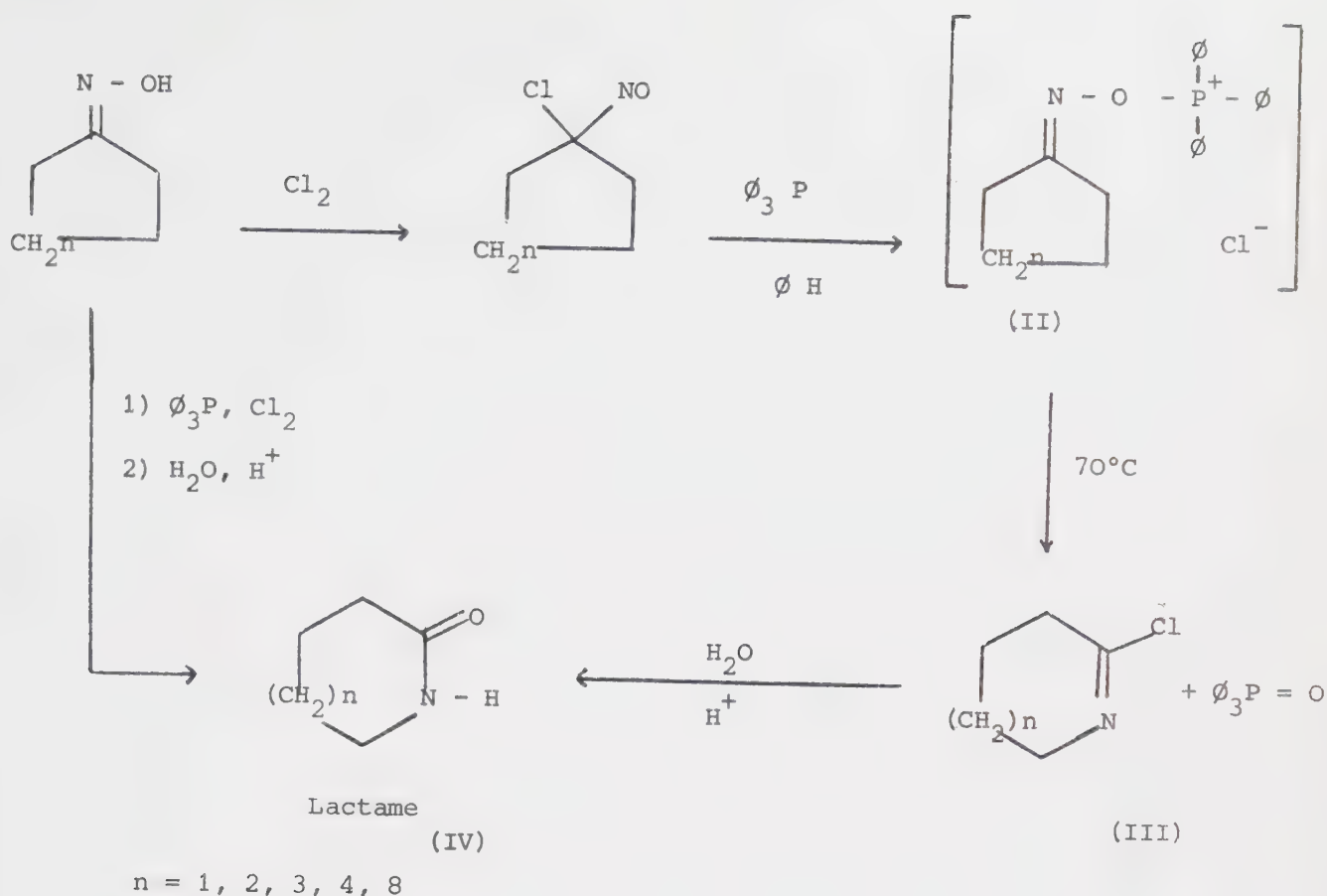
2 - TRANSPOSITION DE BECKMANN



Caprolactame

3 - Pour la première fois, en 1957, OHNO et SAKAI (40) ont réussi à faire la transposition de Beckmann sur des dérivés gem chloronitrosés avec la triphénylphosphine (TPP).

Deux procédés opératoires ont été suivis :



Les dérivés gem chloronitrosés sont dissous dans un solvant apolaire (benzène, toluène, éther ou THF...) et on traite la solution bleue par une quantité équivalente de triphénylphosphine à température ambiante. La réaction est exothermique et l'hydrolyse du milieu réactionnel permet d'obtenir le lactame correspondant au dérivé gem chloronitrosé de départ, avec un rendement variable de 39 à 96 % en fonction des molécules de départ (cf tableau 14). Il se forme également du triphényl phosphoxyde soluble dans la phase organique .

Le deuxième procédé consiste à faire réagir du chlore gazeux sur une solution d'oxime plus triphénylphosphine en quantité stoechiométrique. La réaction se faisant en une seule étape, évolue comme précédemment et conduit aux mêmes produits de réaction.

Les observations faites sur cette nouvelle réaction et l'étude de son mécanisme ont amené les auteurs à considérer une première attaque du phosphore sur l'oxygène du groupe $\text{N}=\text{O}$ pour donner un sel de phosphonium intermédiaire (II) lequel se transforme par réarrangement

TABLEAU 14

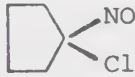
Réactifs initiaux		Produits de réaction	Rendement %
- Chloro-1,nitroso-1 cyclopentane	$(C_6H_5)_3P$	δ -Valérolactame	57
- Chloro-1,nitroso-1 cyclohexane	"	ϵ -Caprolactame	96
- Chloro-1,nitroso-1 cycloheptane	"	Azacyclooctanone-2	76
- Chloro-1,nitroso-1 cyclooctane	"	Azacyclononanone-2	83
- Chloro-1,nitroso-1 cyclododécane	"	Azacyclotridécane-2	78
- Cyclopentanone oxime	$(C_6H_5)_3P$ + Cl_2	δ -Valérolactame	76
- Cyclohexanone oxime	"	ϵ -Caprolactame	85
- Cyclohexanone oxime	$(C_6H_5)_3P$ + Br_2	ϵ -Caprolactame	74
- Cyclohexanone oxime	$(C_6H_5)_3P$ + I_2	ϵ -Caprolactame	39
- Cyclooctanone oxime	$(C_6H_5)_3P$ + Br_2	Azacyclononanone-2	74
- Cyclooctanone oxime	$(C_6H_5)_3P$ + I_2	Azacyclononanone-2	60
- Cyclododécane oxime	$(C_6H_5)_3P$ + Br_2	Azacyclotridécane-2	81
- Cyclododécane oxime	$(C_6H_5)_3P$ + I_2	Azacyclotridécane-2	48

Le produit intermédiaire n'a pas pu être isolé.

Plus tard, KOSINSKY (16) a repris cette réaction et l'a appliqué à trois dérivés gem chloronitrosés pour mieux comprendre l'évolution de la réaction et fixer les conditions expérimentales dans lesquelles elle se déroule.

La réaction évolue à 0°C pendant 24 h. La présence d'alcool dans le milieu réactionnel est nécessaire pour hydrolyser le produit intermédiaire (IIIa) et conduire à la dihydro-3,6 oxazine-1,2. (IV a)

TABLEAU 15

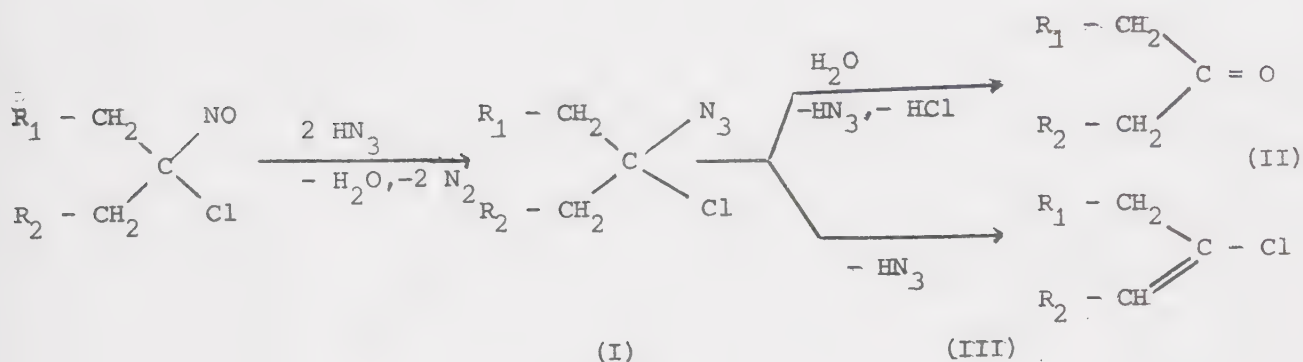
Dérivé gem chloronitrosé		Butadiène	3-6 dihydro oxazine 1 -2	
			Rendement	P.F.
$\begin{array}{c} \text{NO} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	0,35 mole	0,53 mole	64 %	149 - 150°C
	0,30 mole	0,40 mole	60 %	149 - 150°C
	0,23 mole	0,40 mole	56 %	149 - 150°C

H - Action de HN_3 : Remplacement de la fonction nitrosée par le groupement azide

On peut obtenir l'acide azidhydrique par action de l'acide acétique sur l'azidure de sodium :



Ainsi l'action de HN_3 sur les dérivés gem chloronitrosés tels que le chloro-2, nitroso-2 butane, le chloro-3, nitroso-3 pentane ou encore le chloro-2, nitroso-2 diphenyl-1,3 propane, conduit après hydrolyse du milieu réactionnel à la cétone correspondante (produit principal) et à un mélange d'isomères chlorés insaturés (44). On a pu également isoler le dérivé azidochloro géminé (I) lequel serait selon les auteurs, le composé intermédiaire, qui conduirait après hydrolyse aux produits finaux (II) et (III).



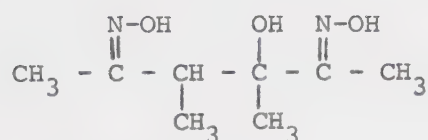
i - Réactions de photolyse des dérivés chloronitrosés géminés

La décomposition photochimique des dérivés gem chloronitrosés conduit à des produits différents selon que la réaction se fait en présence d'oxygène ou non (45).

En effet, la photolyse du chloro-1, nitroso-1 cyclohexane et du chloro-3 nitroso-3, diméthyl-2,2 butane en présence d'oxygène atmosphérique conduit aux dérivés gem chloronitrés correspondants.

En l'absence d'oxygène, ces mêmes réactions s'accompagnent d'un dégagement d'azote et on n'a pas pu isoler de dérivé nitré. Cette réaction de photolyse faite sur le chloro-2, nitroso-2 butane, en tube scellé, a permis d'isoler trois produits différents:

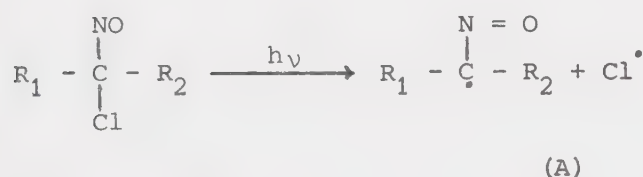
- La butanone oxime
- La diacétyl monoxime
- un composé supposé la diméthyl-3,4, hydroxy-3, hexane dione dioxime 2-5,



Le premier stade de la réaction serait, selon MITCHELL (46), l'élimination de HCl :



Mais ARTEMIEW préconise pour cette première étape la scission de la liaison C-Cl et la formation de deux radicaux (47) :



Le radical (A) participerait aux réactions ultérieures :

Dans le but de mieux comprendre le mécanisme de la décomposition photochimique des dérivés chloronitrosés géminés, L. GREAGH et I. TRACHTENBERG (48) ont utilisé une nouvelle technique d'irradiation de ces composés par les rayons lasers lesquels sont plus puissants que les rayons monochromatiques habituels (10^{13} quanta/cm³ sec. $\rightarrow$ 10^{17} quanta/cm³ sec.).

Les avantages des rayonnements lasers sont nombreux :

- constituent une source constante d'énergie
- entraînent la simplification des calculs et la réduction du temps d'irradiation et par là-même suppriment les interférences qui apparaissent normalement avec les rayonnements monochromatiques,
- enfin, le déroulement de la réaction peut être suivi par l'intermédiaire d'un photomultiplicateur branché directement sur l'appareil.

L'étude de la photodécomposition du chloro-2, nitroso-2 butane par les rayonnements lasers a permis de constater que :

1) le spectre d'absorption de cette molécule est affecté par la variation du solvant et l'absorption diminue en intensité en fonction du temps d'irradiation,

2) Le maximum d'absorption λ_{max} se situe vers 650 nm.
(voir Figure B).

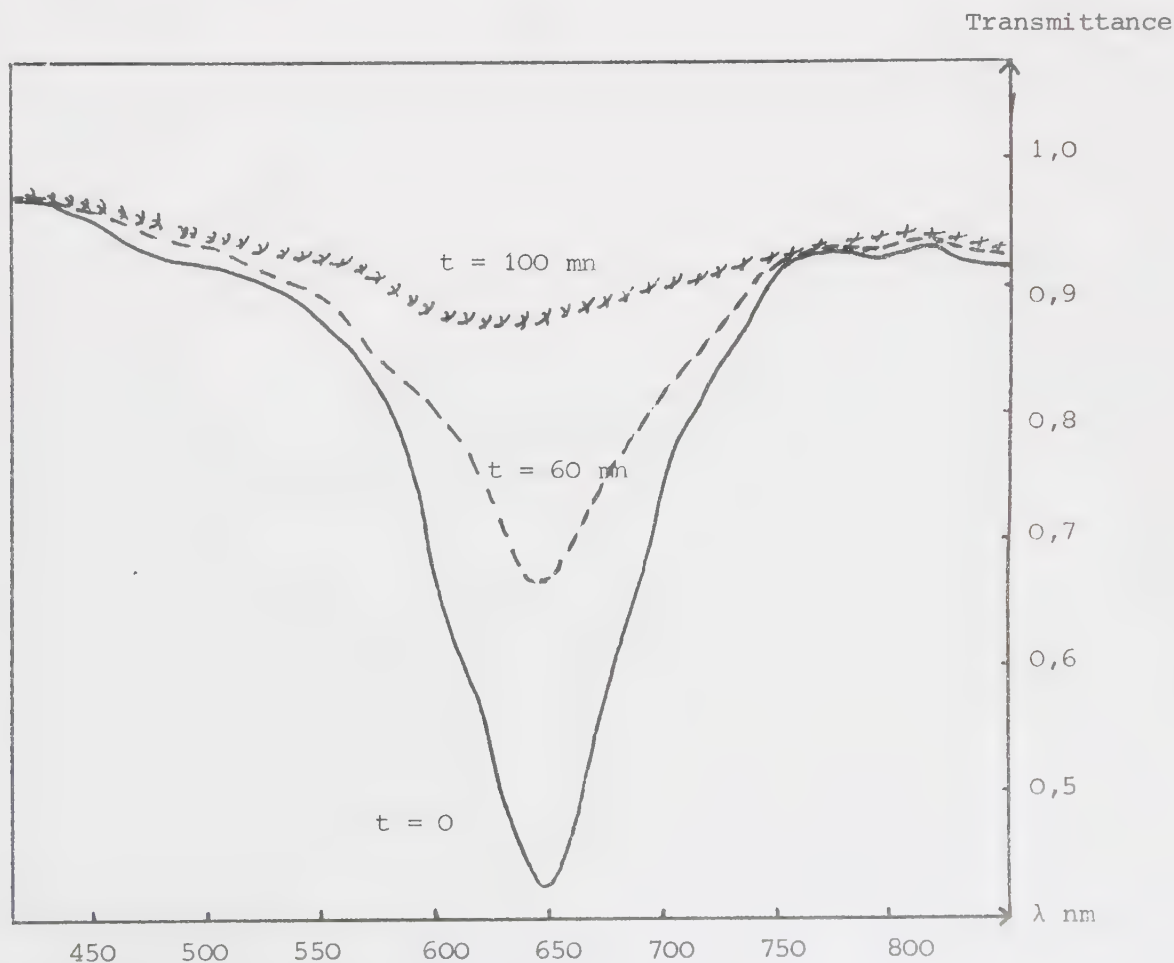
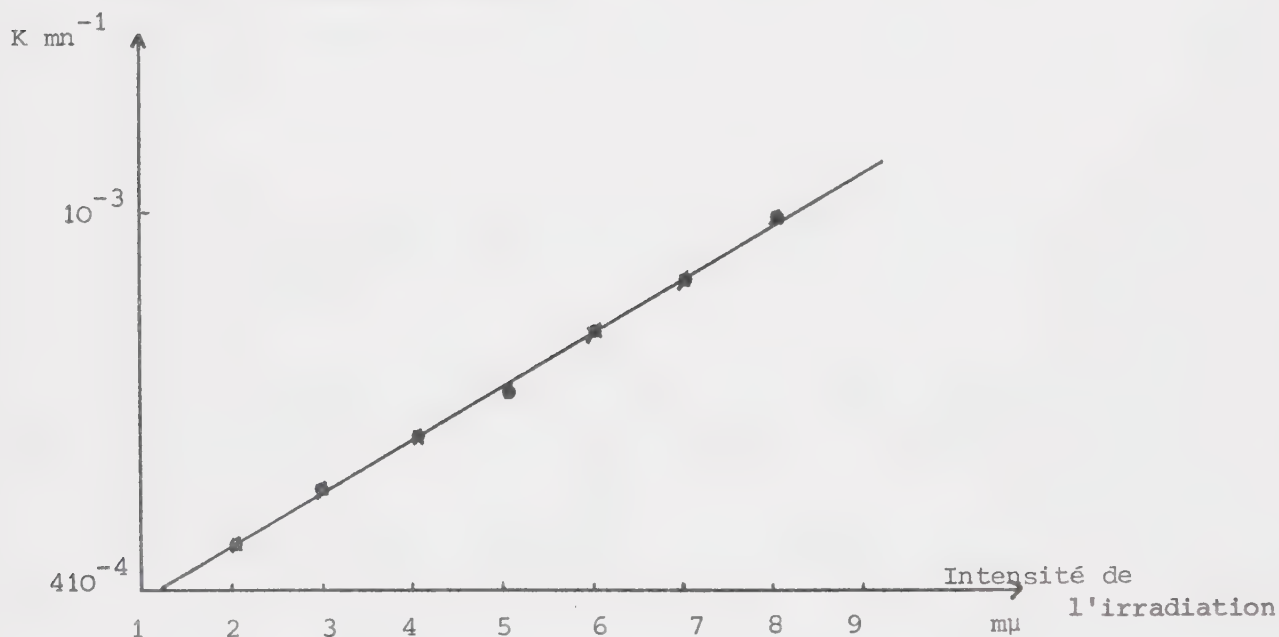


Figure B

3) La réaction est très probablement du premier ordre car la vitesse est indépendante de la température (quand on travaille entre 8 et 45°C).

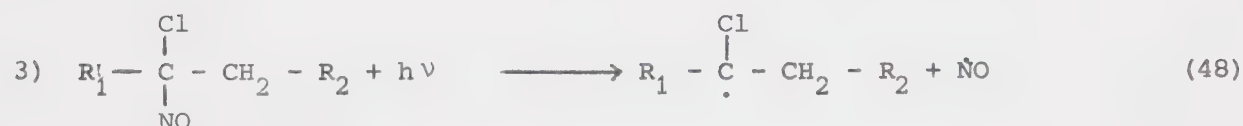
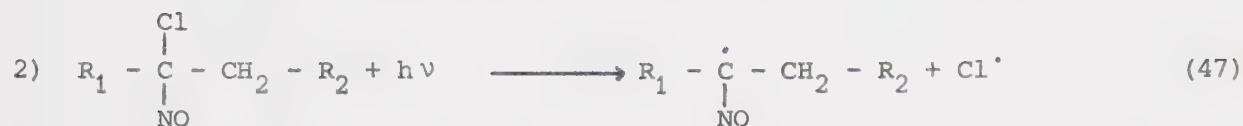
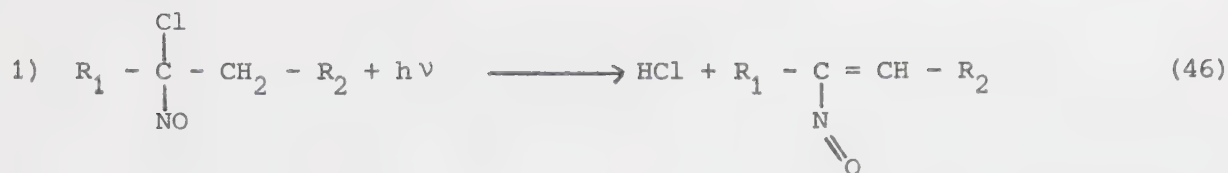
Par contre la vitesse de la réaction dépend de la nature du solvant utilisé et de la concentration du milieu en oxygène.

4) La photolyse est directement proportionnelle à l'intensité de l'irradiation (Figure C).



A la lumière de ces données expérimentales, trois hypothèses sur le mécanisme de la photo-décomposition des dérivés gem chloro-nitrosés ont été émises :

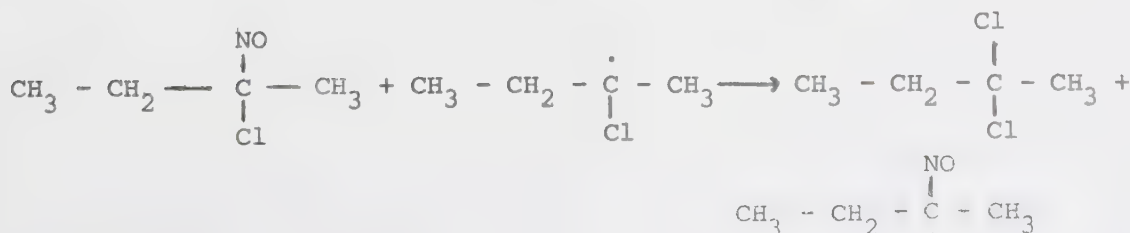
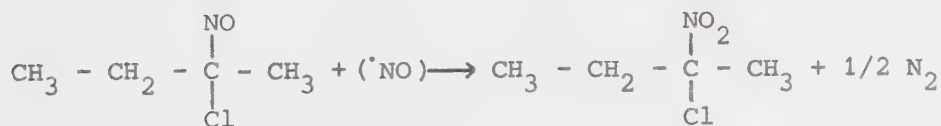
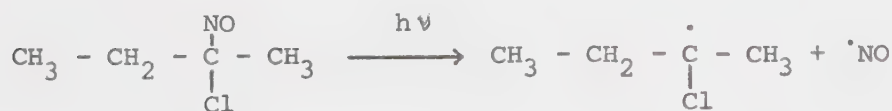
- 1) Elimination de HCl
- 2) Scission homolytique de la liaison C - Cl
- 3) Scission homolytique de la liaison C - NO



La photodécomposition de ces dérivés dans un solvant sans hydrogène mobile (benzène) semble évoluer selon le mécanisme 3.

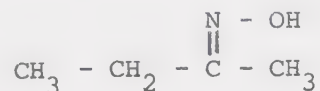
En effet il semble que c'est le (NO) libéré qui joue le rôle de l'agent oxydant pour l'obtention du dérivé gem chloronitré : l'addition dans le milieu réactionnel d'oxyde d'azote (NO) augmente la vitesse de la photolyse jusqu'à 30 fois sa valeur initiale pour conduire au dérivé gem chloronitré avec un rendement de 100 % .

A la suite de ces constatations expérimentales les auteurs proposent le schéma réactionnel suivant :





Dans un solvant à hydrogène mobile (Méthanol) + O₂ le processus primaire de la photolyse est essentiellement celui de l'équation 2 ; le radical $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \overset{\cdot}{\underset{\text{NO}}{\text{C}}} - \text{CH}_3$ capte l'hydrogène du solvant pour donner l'oxime correspondante :



En résumé, le devenir du chloro-2, nitroso-2 butane par photolyse avec les rayons lasers, dépend du solvant et de la concentration de la solution en composé gem chloronitrosé.

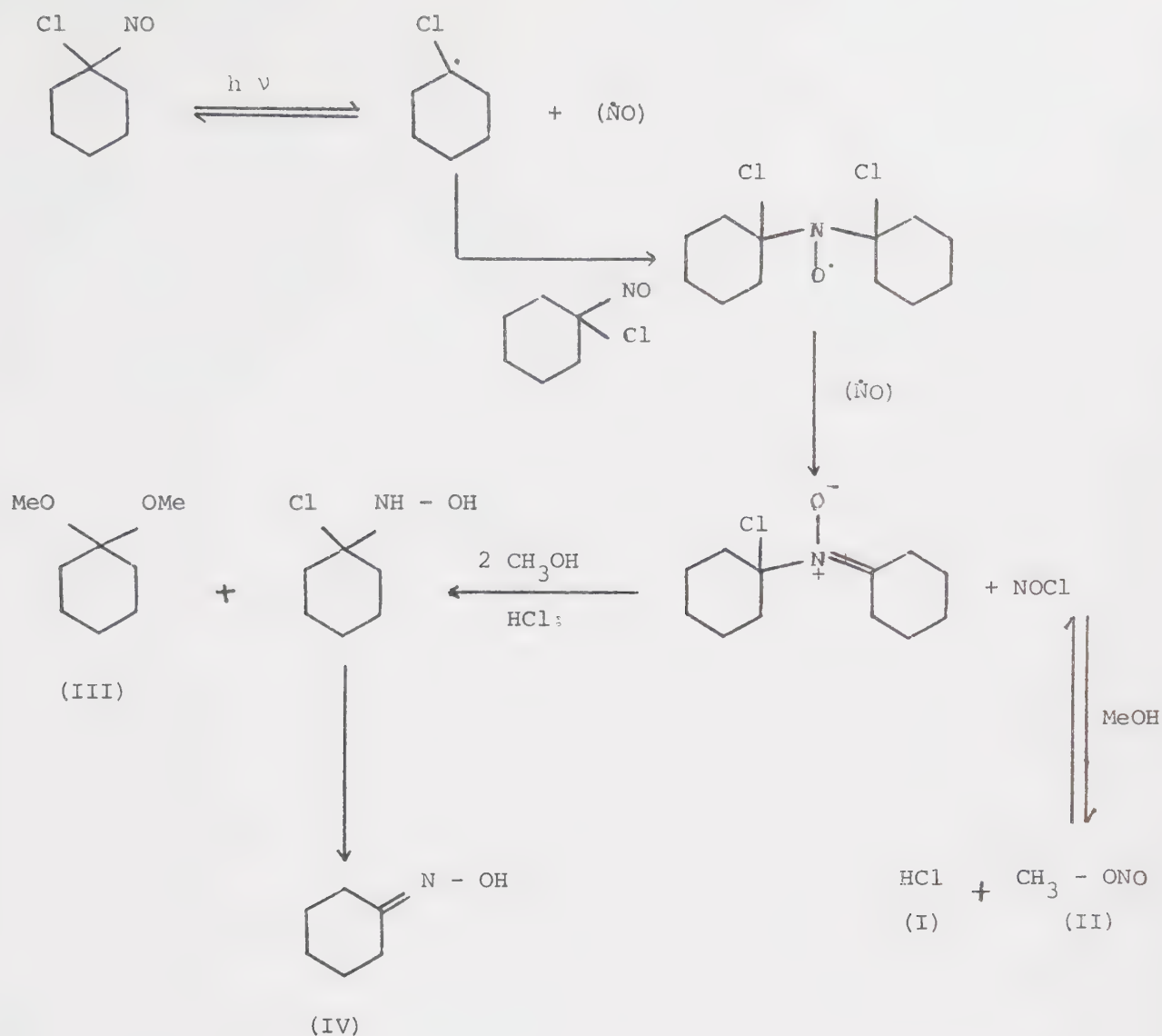
Les équations 2 et 3 sont les deux processus primaires de cette photolyse et sont en compétition. La sélectivité du produit obtenu dépend du degré de saturation de la solution en oxygène : dans le cas d'une grande saturation de la solution en oxygène libre, la photolyse du chloro-2, nitroso-2 butane conduit à la 2,3-butane dione monoxime et à la butanone oxime.

Signalons, enfin, que GOWENLOCK et PFAB (49) réexaminant les réactions de photolyse du chloro-2, nitroso-2 butane (48), du gem chloronitroso adamantane (50) et du chloro-3, nitroso-3 pentane (51) ont proposé un mécanisme pour la photolyse en solution méthanolique différent de celui exposé par GREACH et TRACHTENBERG :

L'examen des produits de la réaction de photolyse du chloro-1 nitroso-1 cyclohexane :

- acide chlorhydrique (I),
- nitrite de méthyl (II),
- diméthoxy-1,1 cyclohexane (III),
- cyclohexanone oxime (IV),

a amené les auteurs à proposer le schéma mécanistique suivant :

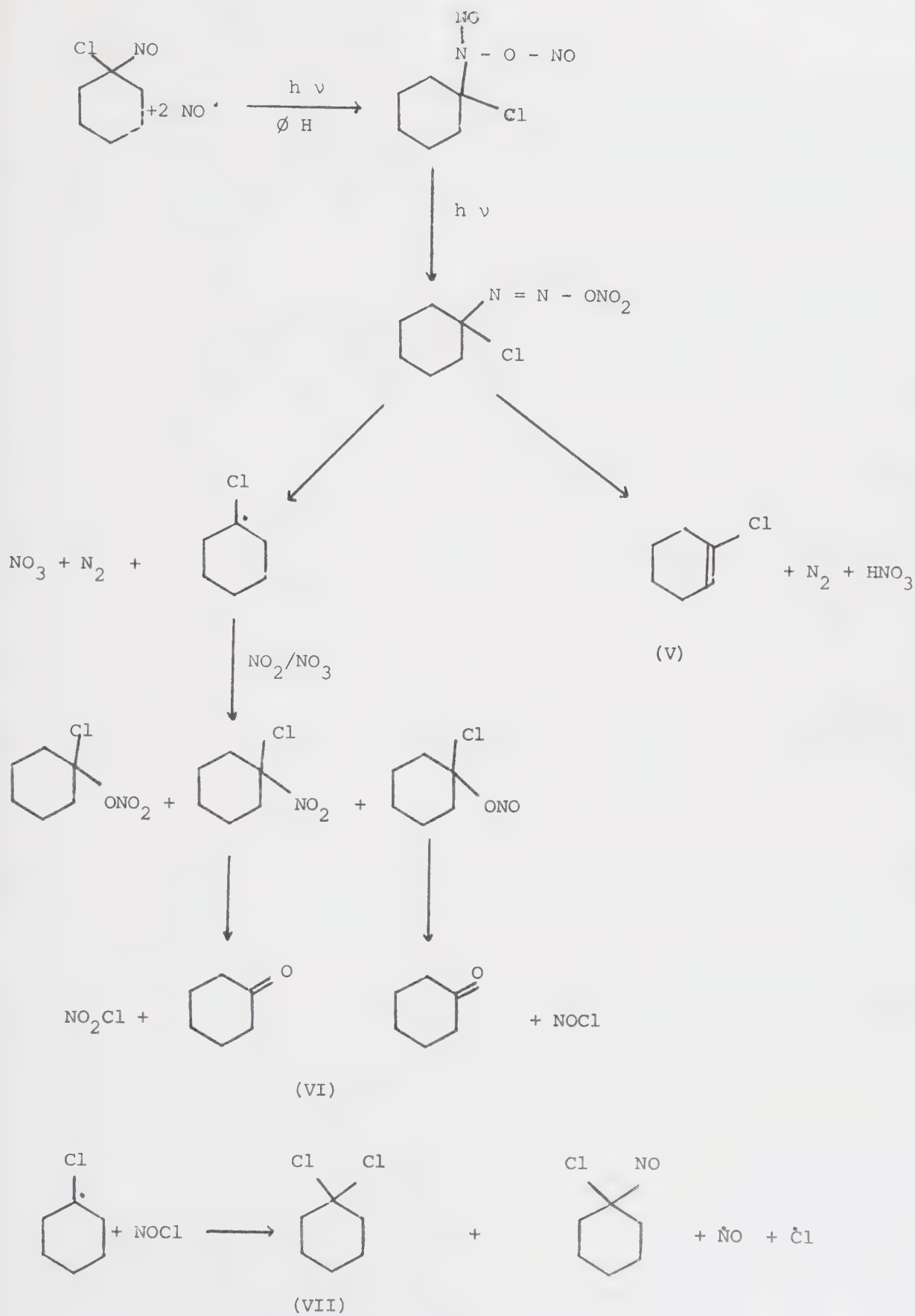


En milieu aprotique (benzène), la photolyse d'une solution diluée de chloro-1, nitroso-1 cyclohexane, conduit au :

- chloro-1 cyclohexène (V),
- cyclohexanone (VI),
- dichloro-1,1 - cyclohexane (VII); cf Tableau 16.

Dans le cas d'une solution concentrée en gem chloro-nitrosocyclohexane, le produit majeur de la photolyse est la cyclohexanone oxime :

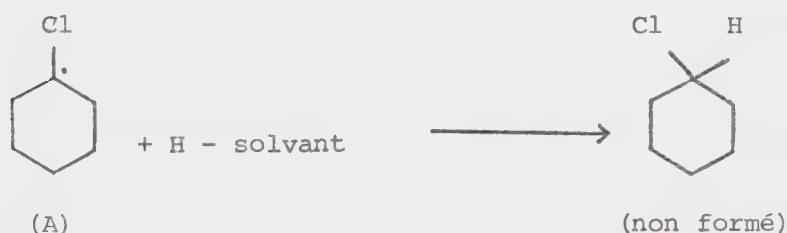
TABLEAU 16



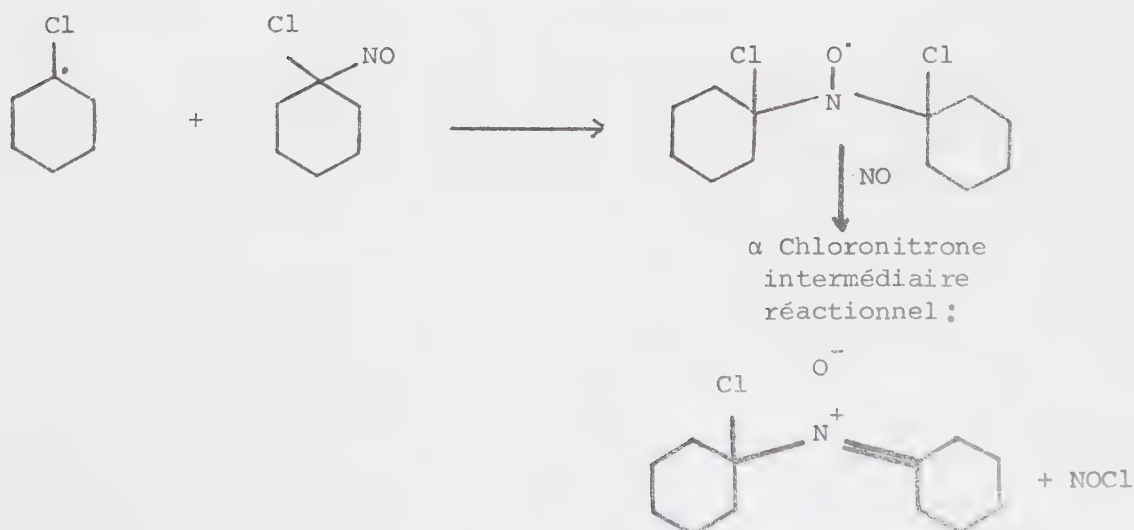
CONCLUSION

L'analyse des réactions de photolyse étudiées montre que d'une manière générale et quel que soit le solvant, la première étape de la décomposition photochimique est la scission de la liaison C - NO.

La nature du solvant protique ne varie pas le résultat des expériences; en plus on n'a pas pu déceler la présence de chloro-cyclohexane parmi les produits de réaction, ce qui serait le résultat de la stabilisation, lors de la première étape, du radical; (A)



Donc il n'y a pas de participation du proton du solvant et la stabilisation du radical (A) se fait par le processus suivant :



II - TRAVAUX PERSONNELS

A la lumière des données bibliographiques et en fonction des résultats rapportés dans la littérature nous avons projeté de procéder à une étude systématique du comportement chimique des composés gem chloronitrosés synthétisés au cours de ce travail.

Seulement les composés gem chloronitrosés ammoniums quaternaires, solides, sont insolubles dans les solvants apolaires (benzène, éther, THF...), très peu solubles dans le méthanol, l'éthanol ou le dichlorométhane, et sont solubles dans les solvants polaires (diméthylformamide: DMF, le diméthylsulfoxyde DMSO et l'eau).

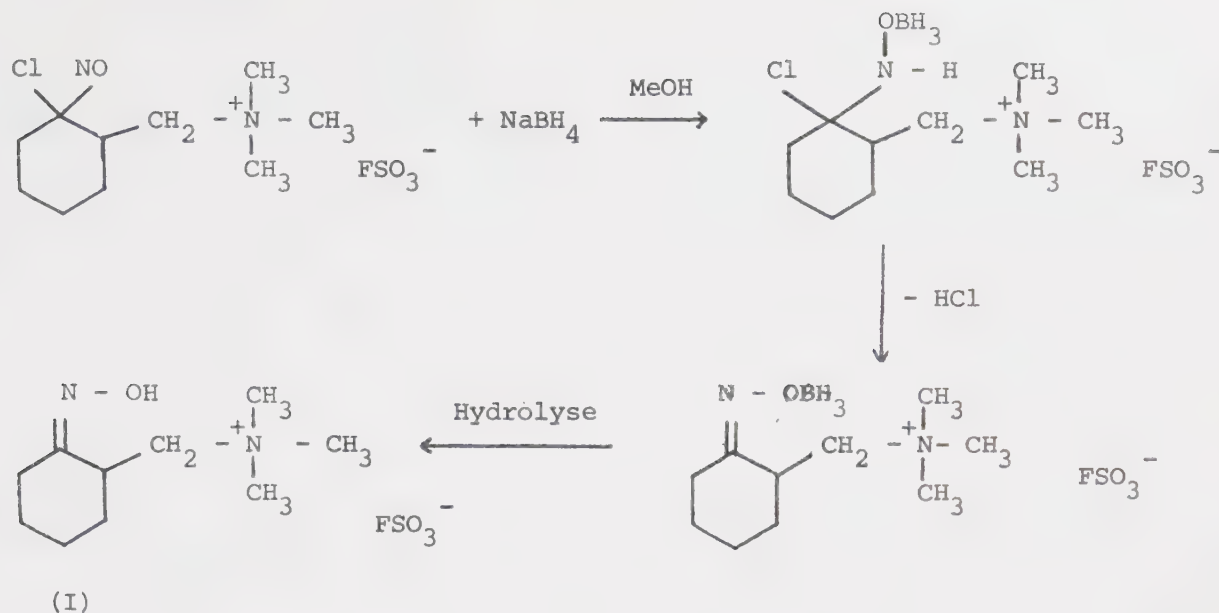
De ce fait, nous nous sommes affrontés à des difficultés d'ordre expérimental (mauvaise solubilité) et notre étude a été limitée aux réactions de réduction et de la triphénylphosphine se faisant dans des solvants plus ou moins polaires.

A - Réaction de réduction

Là aussi, le facteur limitant a été la solubilité des dérivés chloronitrosés.

1) Réduction par les borohydrures alcalins dans le méthanol absolu comme solvant

Le borohydrure de potassium, KBH_4 , ne réduit pas les composés gem chloronitrosés. L'action du borohydrure de sodium, NaBH_4 , sur les composés chloronitrosés géminés, conduit aux oximes correspondantes:



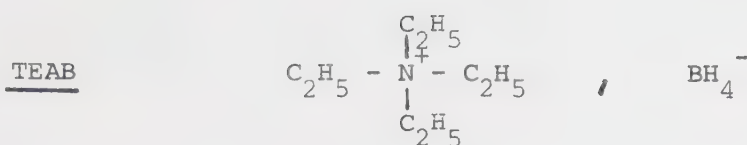
A une solution méthanolique de 0,05 mole de composé chloronitrosé, soumise à une agitation mécanique, ajouter doucement 0,05 mole de borohydrure de sodium. Laisser agiter en chauffant à 80°C . Au bout de 30 mn, la solution devient incolore et il se dépose un solide au fond du ballon : chlorure de sodium.

Filtrer et hydrolyser le filtrat. L'évaporation de cette solution et le traitement approprié du résidu, permet d'obtenir une quantité appréciable d'oxime (I) avec un rendement de 60 % .

Cette réaction a été réalisée également dans les mêmes conditions sur les composés chloro nitrosés ammoniums quaternaires dérivés de la pipéridone et de l'acétone et dans tous les cas, la réduction avec le borohydrure de sodium, conduit aux oximes correspondantes.

2) Réduction des dérivés gem chloronitrosés par le TEAB :
Tétra Ethyl Ammonium Tetrahydroborate; PM = 145,10

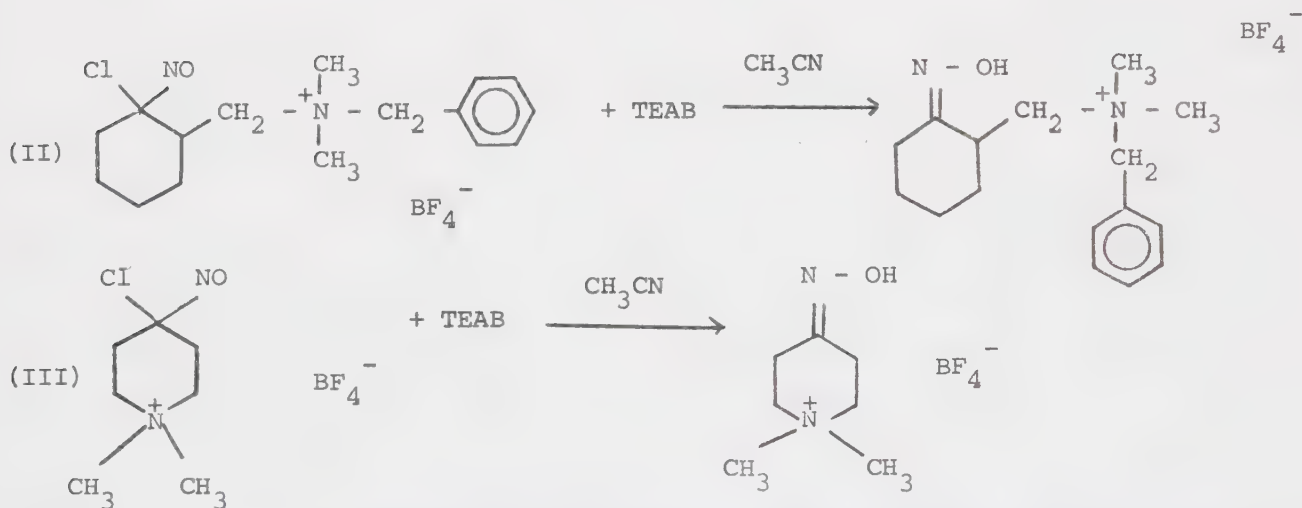
Le choix de ce réducteur a été guidé par le fait qu'il est inerte vis-à-vis de l'acétonitrile lequel est un bon solvant des composés gem chloronitrosés ammoniums quaternaires.



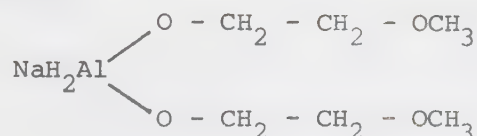
PM = 145, 10

0,05 mole de composé chloronitrosé II ou III est dissoute dans 100 ml d'acétonitrile anhydre.

La solution est soumise à une agitation magnétique et par une ampoule à brome, ajouter une solution de 0,05 mole de TEAB dans 50 ml d'acétonitrile. Quand tout le TEAB est additionné, la solution devient incolore et un solide blanc apparaît dans la solution d'acétonitrile. Ce produit filtré, lavé à l'acétone et à l'éther est identifié par spectrométrie I.R. et R.M.N. à l'oxime correspondant au dérivé chloronitrosé engagé dans la réaction :

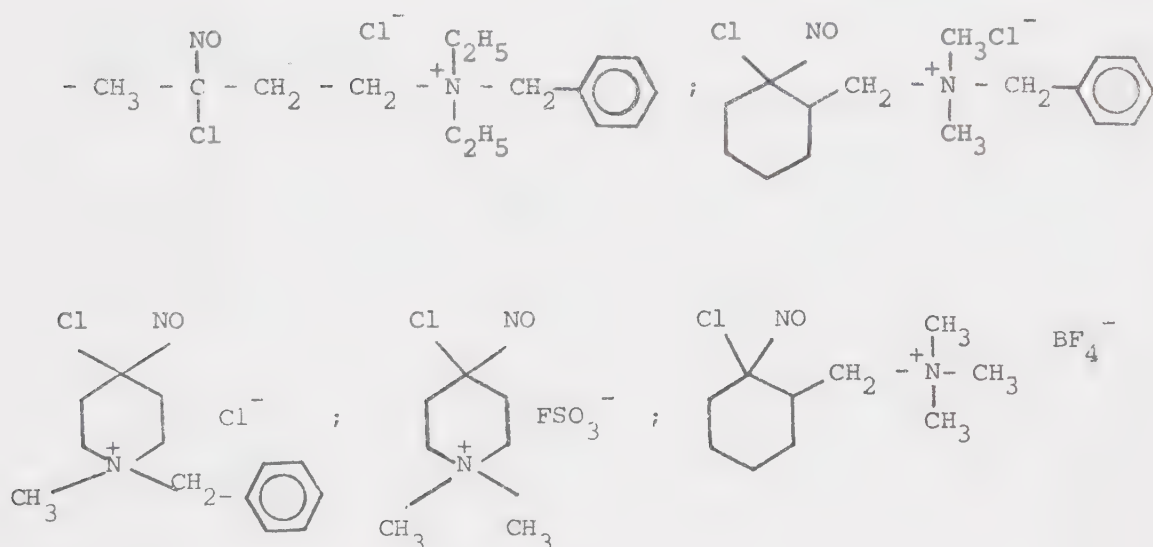


3) Réduction avec le Red Al : Hydruure sodique de Bis (2-méthoxy, éthoxy) Aluminium



Nous avons essayé enfin de réaliser la réduction des composés gem chloronitrosés à l'aide du Red-Al. Ce réducteur est commercialisé et utilisé en solution toluénique à 70 % .

Nous avons effectué ces essais sur les composés suivants :



Le protocole opératoire a été le même pour tous les dérivés :

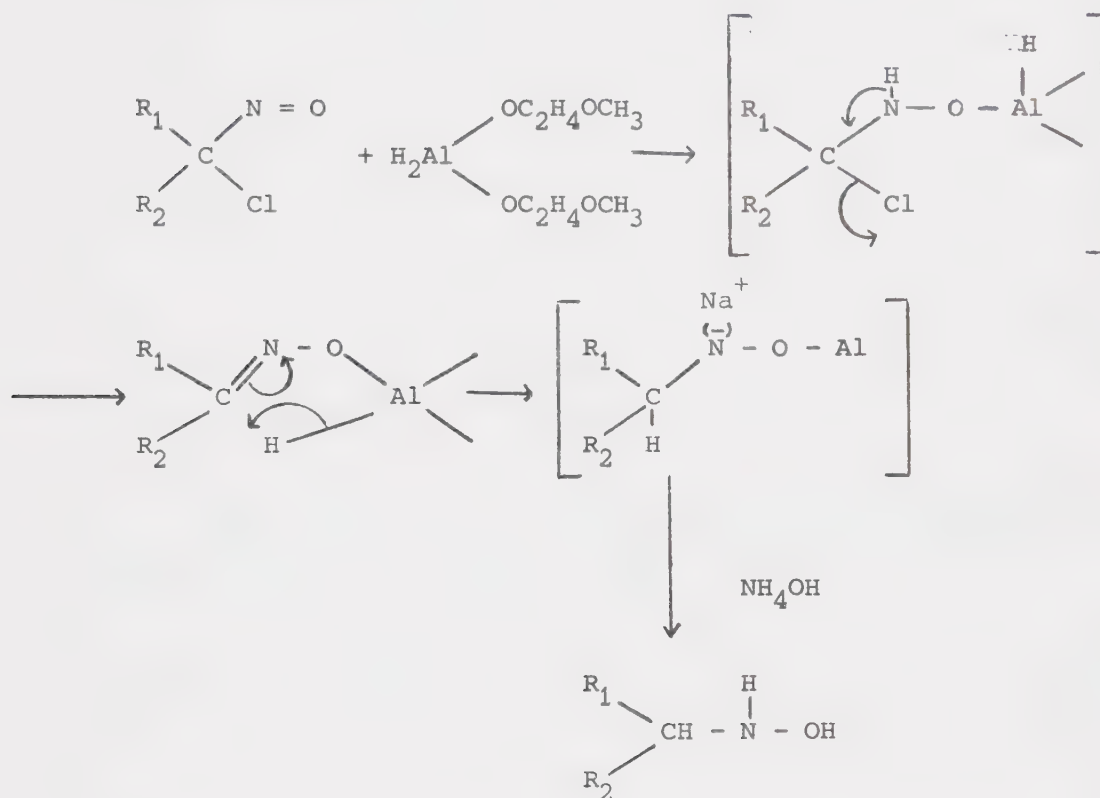
0,05 mole de composés chloronitrosé est mise en fine suspension dans le toluène anhydre et cette solution est placée dans un ballon tetracol muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome.

Ajouter doucement une solution de 0,1 mole de Red Al diluée dans 50 ml de tolène anhydre. Cette addition se fait en refroidissant le ballon par un bain de glace. Quand tout le Red Al est additionné, chauffer à reflux pendant 2 à 5 heures jusqu'à décoloration de la solution bleue. Il apparaît un dépôt de chlorure de sodium.

Arrêter la réaction, refroidir et filtrer la solution : sur le filtre on isole du chlorure de sodium et une quantité appréciable de dérivé gem chloronitrosé n'ayant pas réagi.

L'hydrolyse du filtrat avec une solution d'ammoniaque donne un amalgame aluminique collant aux parois et on sépare une solution toluénique dont le traitement approprié donne une petite quantité de produit identifié à l'alkyl hydroxylamine correspondant aux dérivés chloronitrosés engagés dans la réaction :

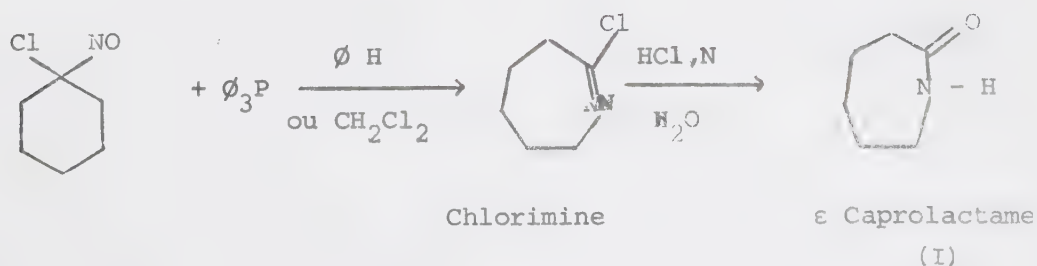
Schéma réactionnel :



Le rendement de cette réaction est mauvais : 12 % .
En effet la réaction est incomplète et très lente.

B - Action de la triphénylphosphine

1) Le protocole opératoire a été mis au point sur le chloro-1, nitroso-1 cyclohexane ;



0,1 mole de chloro-1, nitroso-1 cyclohexane soit 14,8 g sont mis dans un ballon tetracol contenant 100 ml de dichlorométhane (ou benzène) et muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. A cette solution on ajoute doucement 0,1 mole de triphénylphosphine soit 26,2 g en solution benzénique ou de dichlorométhane. La réaction est exothermique. Laisser agiter pendant 30 mn à la température d'ébullition du solvant.

La solution bleue devient incolore au bout de 10 mn et au bout de 30 mn, arrêter le chauffage et hydrolyser avec 100 ml de HCl N. L'évaporation de la phase organique laisse un résidu blanc, solide, identifié au triphénylphosphoxyde (voir spectre I.R. : p.142) Rendement = 97 % .

L'extraction de la phase aqueuse a permis d'isoler et d'identifier l'ε caprolactame (I) avec un rendement de 70 à 86 % (spectre I.R.p.142)

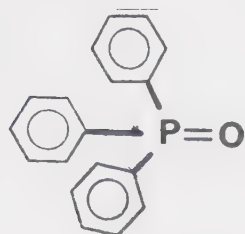
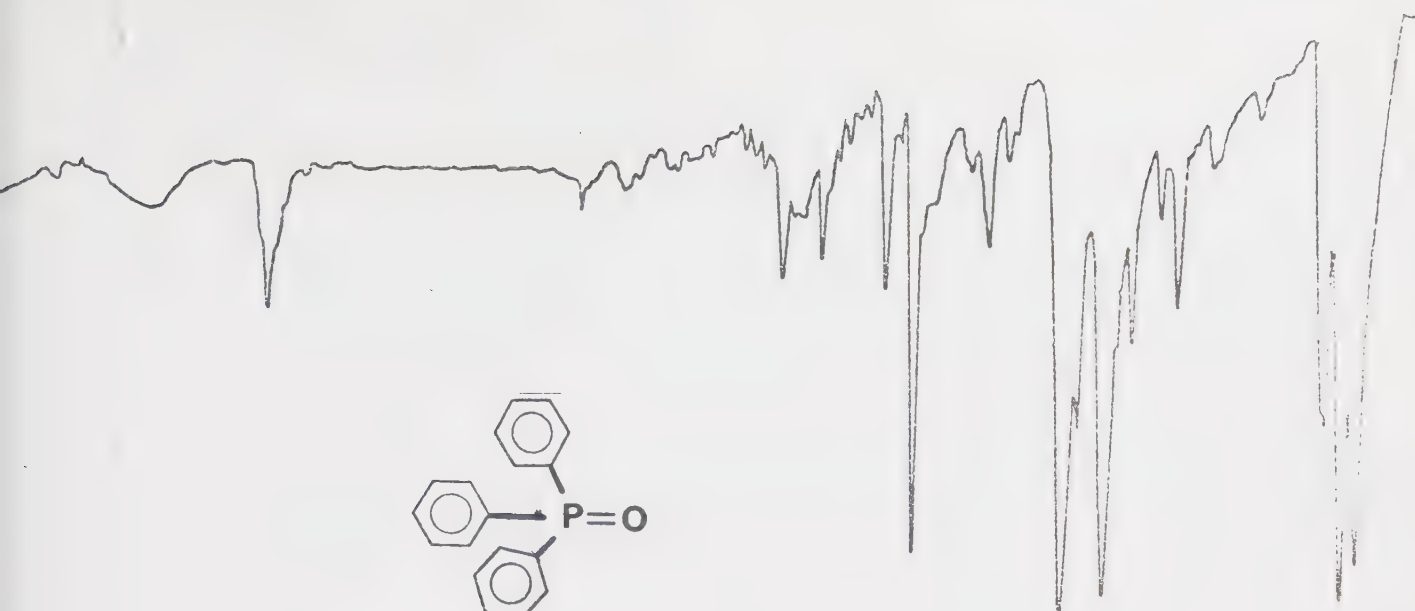
2) Application de ce protocole opératoire aux composés gem chloronitrosés ammoniums quaternaires

La réaction a été réalisée dans le méthanol et dans le dichlorométhane et cela toujours pour des raisons de solubilité.

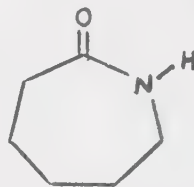
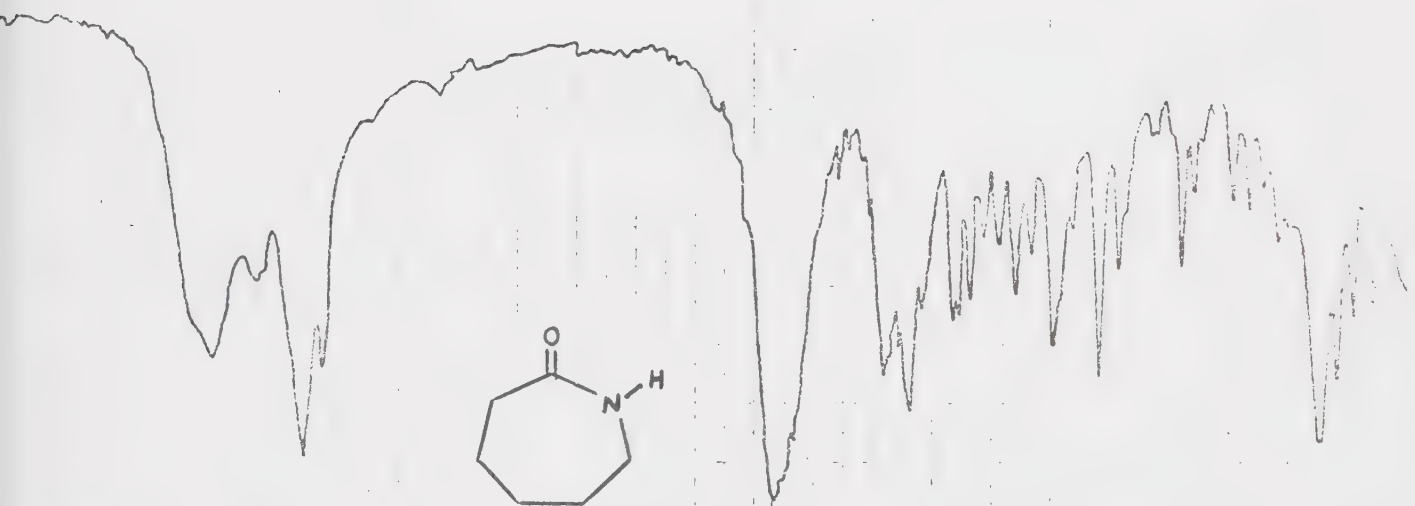
a) Dans le méthanol

0,05 mole de dérivé chloronitrosé est dissoute dans 200 ml de méthanol absolu. A cette solution ajouter , dans les mêmes conditions que le paragraphe B-1, 0,05 mole de triphénylphosphine.

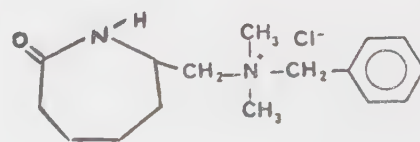
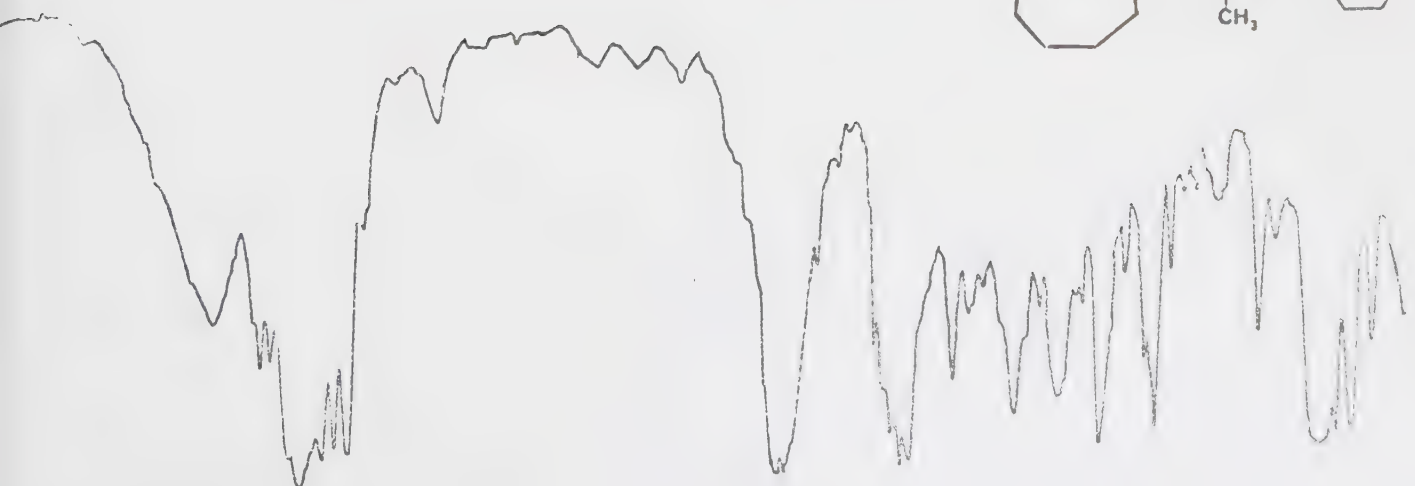
La réaction évolue comme précédemment et au bout de 30 mn, évaporer à sec le méthanol puis hydrolyser le mélange résiduel avec une solution normale d'acide chlorhydrique. L'extraction au benzène de cette solution permet d'isoler le triphénylphosphoxyde dans la phase organique. L'évaporation de la phase aqueuse a donné un produit cristallisé dont les caractéristiques spectrales sont celles de l'oxime de départ. Le rendement de la réaction en oxime est de 80 % . Il n'y a pas eu de formation de lactame.



WAVENUMBER CM⁻¹



WAVENUMBER CM⁻¹



b) Dans le dichlorométhane

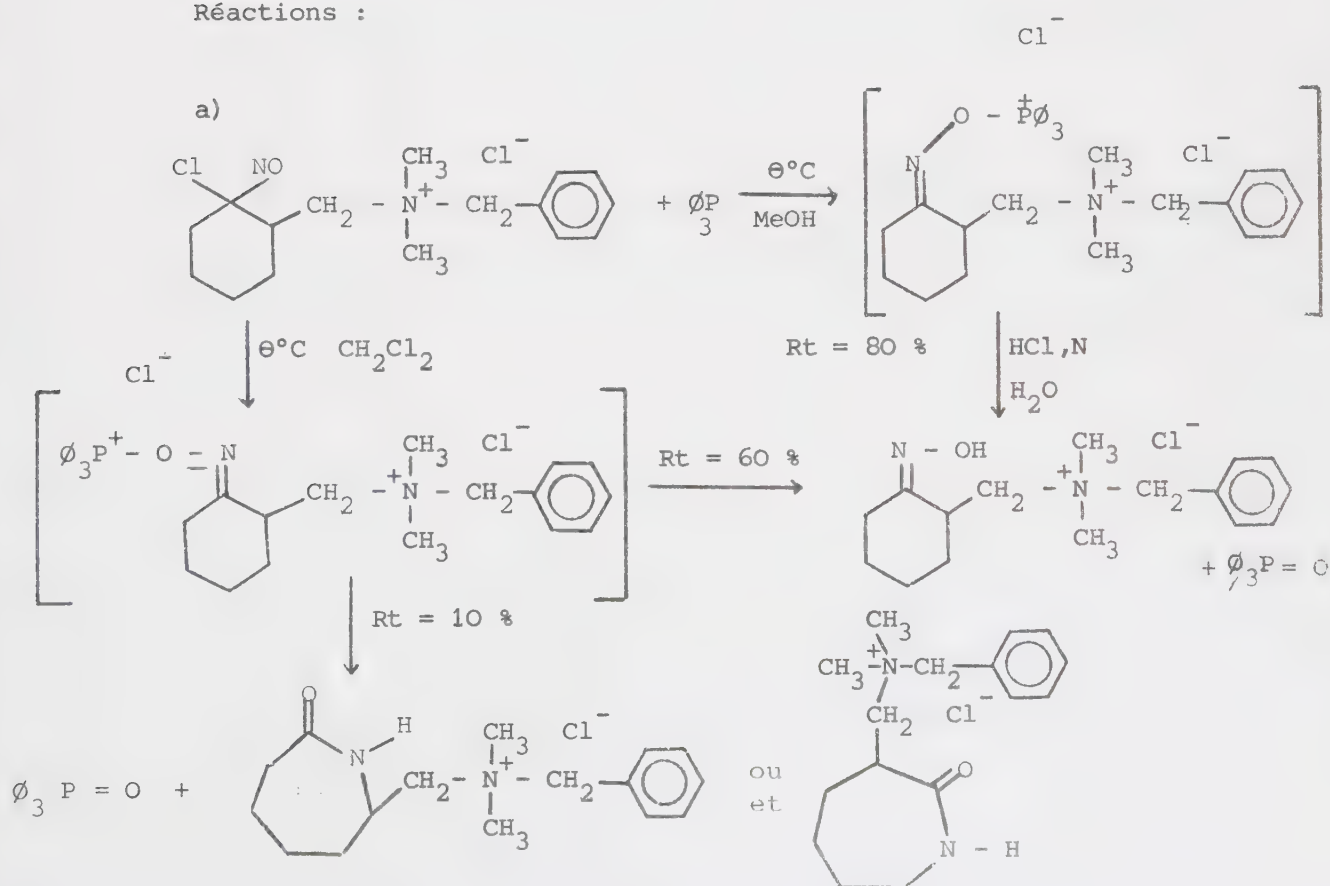
0,05 mole de dérivé chloronitrosé est mise en légère suspension dans 200 ml de dichlorométhane ; chauffer pour faciliter la solubilisation du composé chloronitrosé, puis ajouter une quantité stoechiométrique de triphénylphosphine.

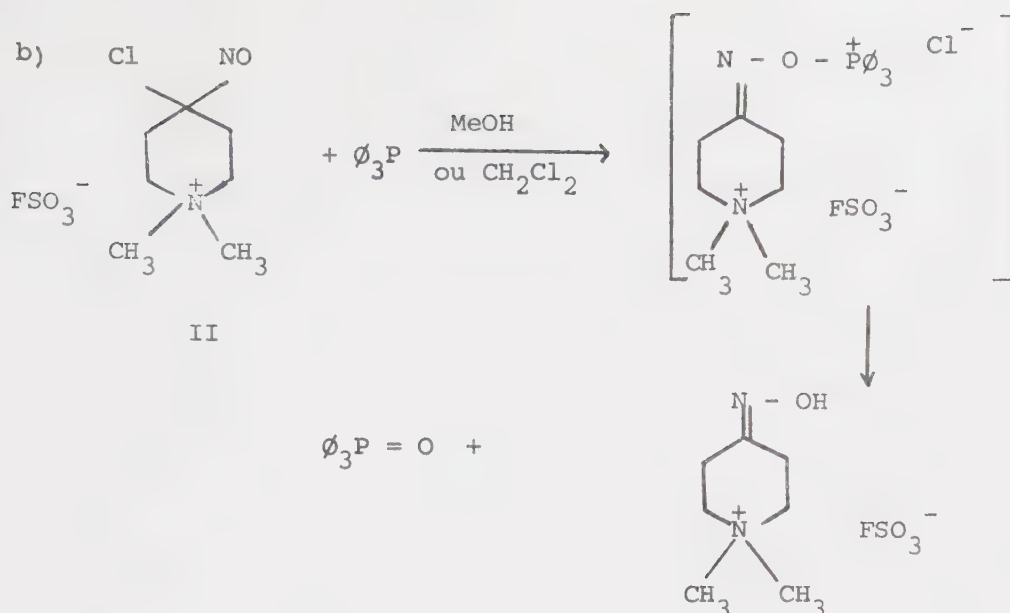
La réaction est plus lente que précédemment et au bout de 90 mn, la solution bleue, décolorée, est hydrolysée avec une solution d'acide chlorhydrique N.

L'évaporation de la phase organique a permis d'isoler le triphénylphosphoxyde avec un rendement de 90 % . L'extraction continue de la phase aqueuse avec du chloroforme a conduit à une petite quantité de lactame (voir spectre I.R.p.142).Rendement : 10 % .

L'évaporation de la phase aqueuse non extractible laisse un résidu cristallisé identifié à l'oxime de départ.
Rendement : 60 % .

Réactions :





Ainsi, il semble que la transposition de Beckmann ne se fait pas dans le cas des solvants protiques et polaires, et a lieu dans le dichlorométhane avec un mauvais rendement à cause de la faible solubilité des composés gem chloronitrosés dans ce solvant.

Dans le cas du dérivé de la pipéridone (II) on n'a pas pu déceler de lactame dans le milieu réactionnel que ce soit en milieu alcoolique ou dichlorométhane.

Néanmoins, il semble que dans tous les cas on passe par le sel de phosphonium lequel en fonction des conditions expérimentales évolue soit vers la régénération de l'oxime de départ, soit vers le lactame correspondant au dérivé chloronitrosé engagé dans la réaction.

C - Conclusion

En résumé, pour toutes les réactions, nous nous sommes affrontés aux mêmes problèmes de solubilité que ce soit pour dissoudre les dérivés chloronitrosés ammoniums quaternaires en début de réaction ou au stade de l'extraction des produits finaux eux aussi à l'état d'ammoniums quaternaires.

Nous pensons entreprendre dans l'avenir une étude poussée de ces réactions en essayant des solvants autres que ceux utilisés couramment au laboratoire.

T R O I S I E M E P A R T I E

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES - PREMIERS RESULTATS

INTRODUCTION

Les composés chloronitrosés synthétisés à l'état d'ammoniums quaternaires au cours de ce travail sont totalement originaux, et de ce fait, l'étude de leurs propriétés pharmacologiques est jusqu'ici inexistante.

Il nous a donc semblé intéressant de compléter ce travail par une étude préliminaire quant à la pharmacologie de ces composés.

Nous avons procédé dans un premier temps à l'évaluation de leur toxicité vis-à-vis des animaux de laboratoire (Mesure de la DL 50 sur des souris), puis nous avons entrepris l'étude de leur activité antibactérienne au biophotomètre enregistreur, et de leur cytotoxicité in vitro vis-à-vis de cultures cellulaires humaines.

Nous présentons ici les techniques appliquées pour cette étude et les premiers résultats obtenus.

I - MATERIEL DE TRAVAIL

Les essais pharmacologiques ont été effectués à partir de solutions aqueuses des dérivés chloronitrosés à tester.

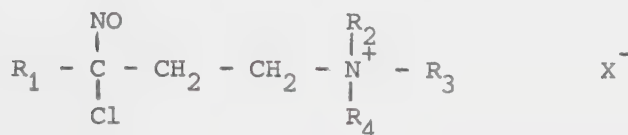
Comme les caractéristiques physiques de ces composés étaient inconnues, il nous a semblé nécessaire de réaliser une étude qualitative de leur solubilité et de leur stabilité dans le temps d'autant plus qu'une étude pharmacologique peut durer plusieurs mois.

1 - Solubilité des dérivés gem chloronitrosés

La présence de la fonction ammonium quaternaire au sein de la molécule lui confère une grande stabilité, mais diminue considérablement sa solubilité dans les solvants organiques et en particulier les solvants apolaires (benzène, éther, THF, ...).

Ils sont néanmoins solubles dans les solvants polaires en particulier le diméthyl formamide DMF, l'acétonitrile CH_3CN ou encore le diméthylsulfoxyde DMSO. Ils sont moyennement solubles dans les solvants protiques : éthanol, méthanol ou l'eau. (Tableau 17).

Pour la réalisation des spectres RMN, UV, le meilleur solvant était l'acétonitrile :



A^+

TABLEAU 17

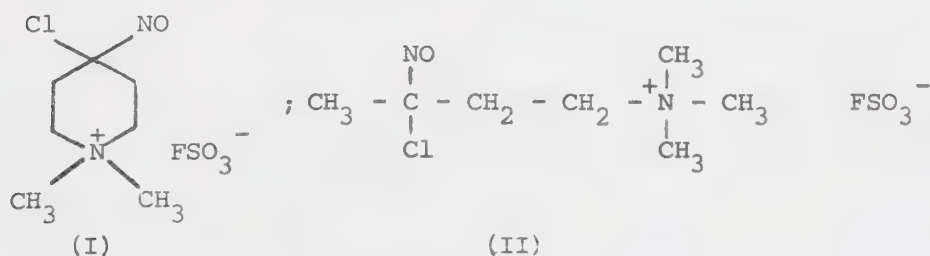
Dérivés gem chloro- nitrosés Solvants	Solubilités			
	Benzène Ether Acétone Chloroforme Dichlorométhane	Ethanol Méthanol	Eau	Acétonitrile DMSO DMF
$A^+ Cl^-$ $A^+ FSO_3^-$ $A^+ BF_4^-$	Insolubles Insolubles Insolubles	Solubles + solubles Insolubles	Solubles Solubles + solubles	Solubles Solubles Solubles

2 - Etude de leur stabilité dans le temps

A l'état solide, cristallisé, et à l'abri de la lumière, les composés gem chloronitrosés restent stables plusieurs mois à la température du laboratoire (20 - 25°C).

Pour l'étude de leur stabilité en solution aqueuse, nous avons procédé comme suit :

Nous avons pris comme exemple le dérivé de la pipéridone et le dérivé de l'acétone :



Nous avons réalisé une solution aqueuse à 3 % de ces dérivés et nous avons tracé le spectre d'absorption dans l'UV visible et mesuré la D.O. des solutions mères (figures D et E).

Figure D

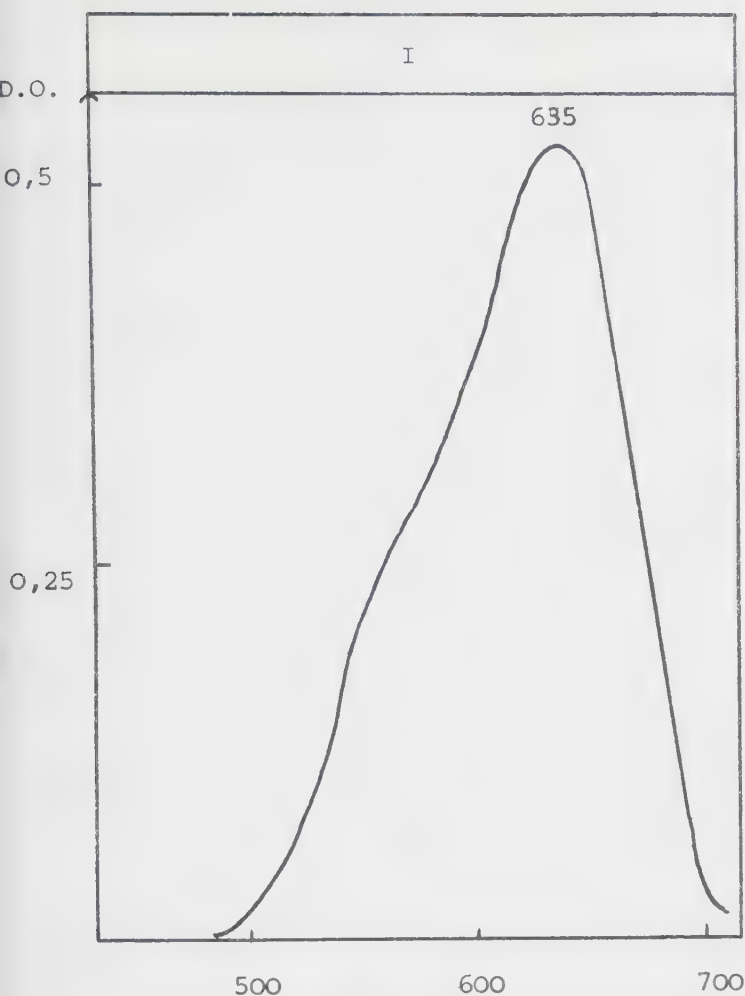
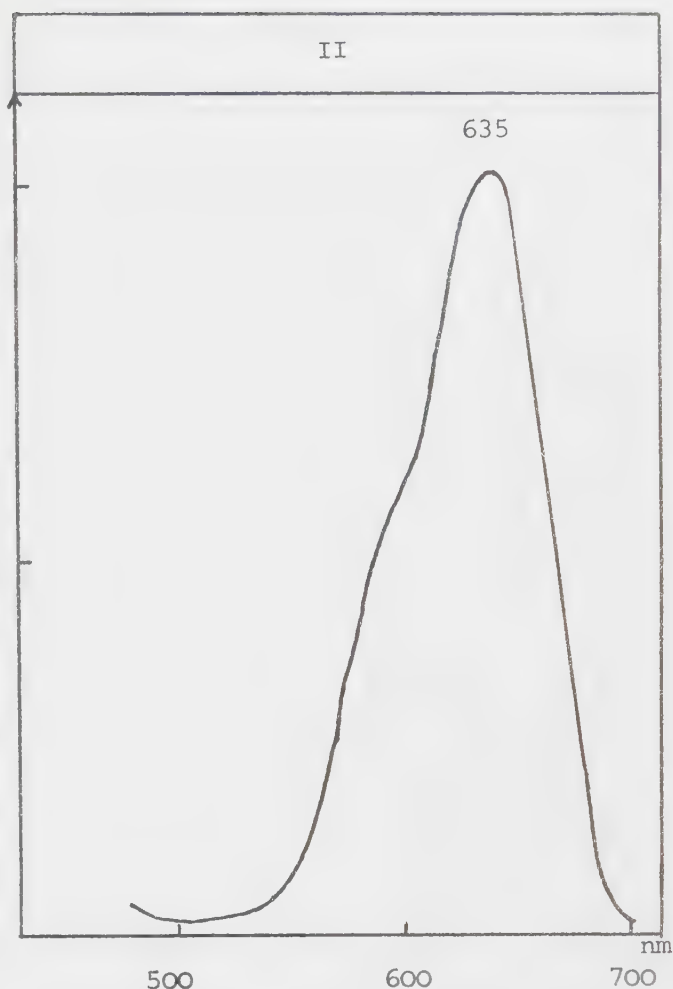


Figure E



La solution mère est divisée en trois échantillons :

Echantillon 1 : est gardé à l'abri de la lumière et à + 4°C (au réfrigérateur)

Echantillon 2 : est gardé à l'abri de la lumière et à température du laboratoire (20 - 25°C)

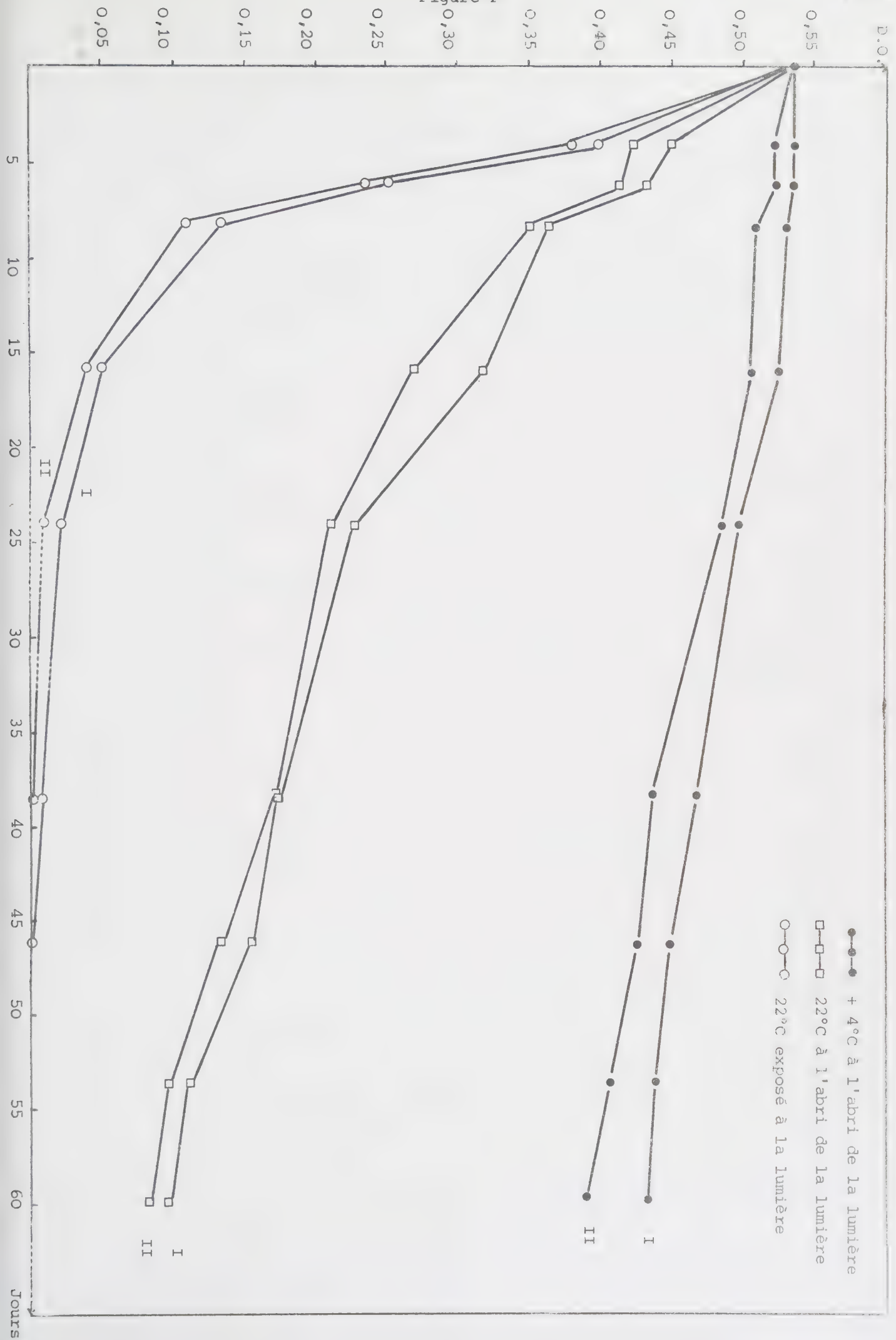
Echantillon 3 : est gardé à la température ambiante et exposé à la lumière du jour.

Nous avons procédé, enfin, à la mesure de la D.O. à 635 nm, des trois solutions en parallèle tous les jours pendant 60 jours.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 18 et schématisés dans la figure F.

	Densité optique					
Echantillons	Ech. 1		Ech. 2		Ech. 3	
Jours	I	II	I	II	I	II
0	0,535	0,525	0,535	0,525	0,535	0,525
4	0,535	0,525	0,425	0,450	0,380	0,400
6	0,530	0,520	0,410	0,430	0,250	0,240
8	0,530	0,515	0,360	0,350	0,130	0,100
16	0,525	0,505	0,270	0,325	0,035	0,040
24	0,515	0,500	0,225	0,210	0	0,015
38	0,485	0,440	0,160	0,160	0	0
46	0,475	0,435	0,140	0,125	0	0
54	0,465	0,425	0,115	0,100	0	0
60	0,450	0,410	0,09	0,085	0	0

Figure F



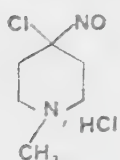
Nous constatons donc que les dérivés gem chloronitrosés sont longtemps stables en solution, à l'abri de la lumière et à basse température.

Leur stabilité décroît moyennement à température ambiante et à l'abri de la lumière et qu'enfin ils sont beaucoup moins stables exposés à la lumière et à température ambiante.

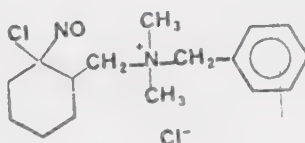
II - DETERMINATION DE LA DL 50

Les mesures des DL 50 ont été réalisées sur des souris blanches, de sexe indifférent et la voie d'administration des solutions à tester est la voie intrapéritonéale.

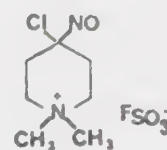
Produits testés :



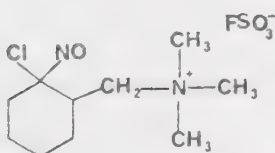
Na₁



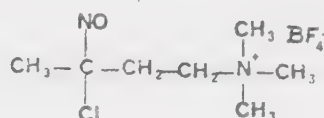
Na₂



Na₃



Na₄



Na₅

Les composés chloronitrosés sont injectés en solution aqueuse à 20 g/litre.

Après injection de la solution les souris sont gardées en observation pendant 8 jours. Avant de mourir les souris salivent et sont nerveuses.

Les courbes de toxicité sont tracées sur papier Log-Probabilité d'après BONET-MAURY.

Les résultats sont reportés au tableau 19.

TABLEAU 19

Réf. Produit	Nbre de sou- ris	Poids	Dose adminis- trée	(c) M/l	Dose réelle mg/kg	Nombre de morts							% Mortalité
						1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	3j	6 j	
Na ₁ PM = 199	10	21 g	0,42 ml	$10 \cdot 10^{-2}$	400	8	2						100 %
	10	25 g	0,50 ml		200	7	3						100 %
	10	25 g	0,5 ml		100	5	1	3	1				
	10	25 g	0,50 ml		80				3	3	1	1	80 %
	10	25 g	0,40 ml		50					2	1		30 %
Na ₂ PM = 331	10	20 g	0,42 ml	$6 \cdot 10^{-2}$	300	10							100 %
	10	20 g	0,2 ml		150	10							100 %
	10	30 g	0,3 ml		100	9							90 %
	10	30 g	0,3 ml		75	7							70 %
	10	30 g	0,3 ml		50				1		3	2	60 %
Na ₃ PM = 273,5	10	20 g	0,2 ml	$7,3 \cdot 10^{-2}$	200	7							70 %
	10	30 g	0,3 ml		150	3							30 %
	10	20 g	0,2 ml		100								0 %
Na ₄ PM = 318,5	10	20 g	0,2 ml	$6,28 \cdot 10^{-2}$	200	5	3						80 %
	10	20 g	0,2 ml		170		1	1					20 %
	10	20 g	0,2 ml		150		1						10 %
	10	20 g	0,5 ml		100								0 %

TABLEAU 19 (Suite)

Réf. Produit	Nb de Sour- is	Poids	Dose adminis- trée	(c) M/l	Dose réelle mg/kg	Nombre de morts							% Mortalité
						1 h	3 h	6 h	24 h	48 h	3 j	6 j	
Na ₅	5	20 g	0,30 ml		300	5							100 %
PM = 266,5	5	25 g	0,30 ml		200	5							100 %
	5	25 g	0,40 ml	7,5- 10 ⁻²	150	5							100 %
	5	25 g	0,20 ml		100	5							100 %
	5	20 g	0,20 ml		70	5							100 %
	5	25 g	0,30 ml		50	5							100 %
	5	20 g	0,20 ml		40	5							100 %
	5	20 g	0,20 ml		30	3						1	80 %
	5	20 g	0,20 ml		20	3							60 %
	5	20 g	0,20 ml		10	1	1						40 %

RESUME

Réf. Produit	DL 50	Réf. Produit	DL 50
Na ₁	70 mg/kg	Na ₄	190 mg/kg
Na ₂	40 mg/kg	Na ₅	≈ 20 mg/kg
Na ₃	180 mg/kg		

III - ETUDE DE LEUR ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE AU BIOPHOTOMETRE ENREGISTREUR

A - Matériel de travail

1) Souches bactériennes

Les essais de bactériostase ont été réalisés sur trois souches bactériennes :

- *Pseudomonas aeruginosa* : I.P.* A 22
- *Staphylococcus aureus* : ATCC** 6538
- *Escherichia coli* : ATCC** 10536

Ces souches retenues sont conservées sur gélose ordinaire à + 4°C ou bien lyophilisées à la température du laboratoire.

2) Appareillage

Les courbes de croissance sont enregistrées sur le biophotomètre de BONNET-MAURY et JOUAN dont le principe est le suivant (52) :

L'appareil est muni d'une enceinte thermostatique dans laquelle sont placées les six cuves de culture. Celles-ci reçoivent simultanément un faisceau lumineux provenant d'une lampe ponctuelle puissante. Derrière les cuves, il y a des cellules à couche d'arrêt qui reçoivent les faisceaux sortant de ces cuves.

Un galvanomètre enregistreur à six courbes (figure G) (de couleur différente) est commuté automatiquement toutes les vingt secondes d'une cellule sur la suivante. Enfin, six diaphragmes, placés devant chacune des cuves, permettent de réglage indépendant de l'intensité traversant celles-ci.

* : Institut Pasteur, Paris.

** : American Type Culture Collection

3) Protocole opératoire

Pour chaque essai on utilise six cuves de culture : une cuve témoin contenant 8 ml de bouillon nutritif ordinaire (B.O.) et 1 ml d'eau distillée.

Les cinq autres cuves contiennent chacune 8 ml de bouillon nutritif ordinaire et 1 ml de la solution du produit à des dilutions croissantes :

ex. :	Cuve 1 T	Cuve 2	Cuve 3	Cuve 4	Cuve 5	Cuve 6
(C) M/l	O	$10 \cdot 10^{-3}$ M/l	$5 \cdot 10^{-3}$ M/l	$2,5 \cdot 10^{-3}$ M/l	$1,25 \cdot 10^{-3}$ M/l	$0,625 \cdot 10^{-3}$ M/l

Les six cuves sont incubées 18 heures à 37° , pour contrôle de stérilité et sont ensuite inoculées à l'aide de 1 ml d'une dilution au 1/1000° (dans l'eau physiologique) d'une culture de germes placée auparavant pendant 18 heures à 37°C en bouillon ordinaire.

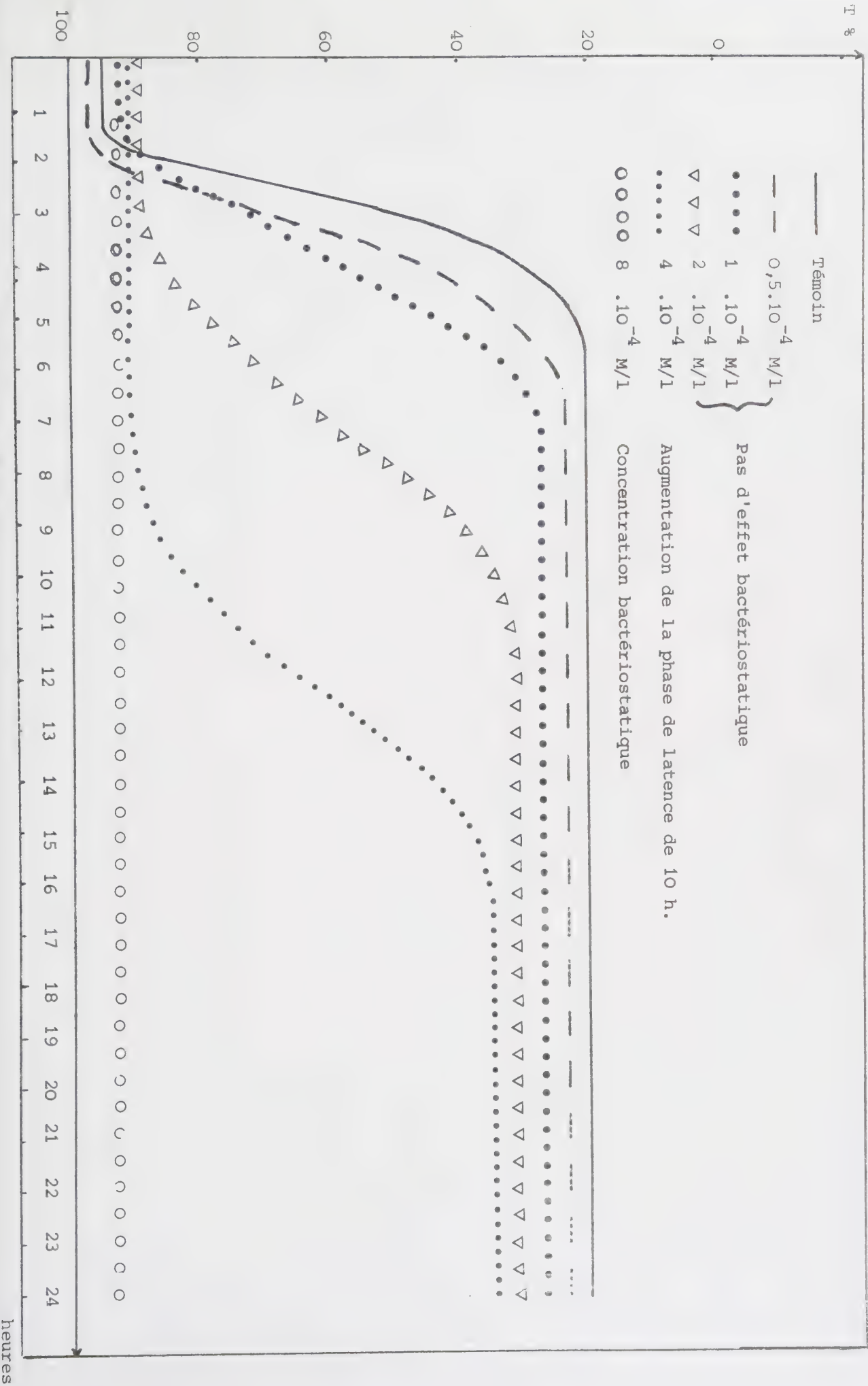
La concentration finale des cuves en germes est de 10^4 à 10^6 germes par ml.

Les six cuves sont placées enfin dans l'enceinte thermostatique du biophotomètre après stabilisation de la température de ce dernier à 37°C.

On règle le 100 % de transmission pour chaque cuve et l'appareil est commuté sur enregistrement automatique.

Lorsqu'on observe une inhibition de pousse dans une cuve quelconque, on laisse fonctionner l'appareil 24 heures et les cuves qui ne présentent pas de croissance bactérienne sont placées à l'étuve à 37°C pendant une semaine, afin de rechercher une prolongation éventuelle de l'effet bactériostatique.

Exemple de courbes données par le biophotomètre lors de l'enregistrement de l'effet bactériostatique d'un composé X à différentes dilutions :

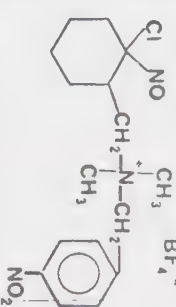
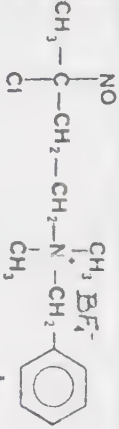
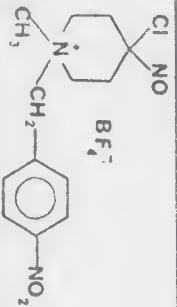
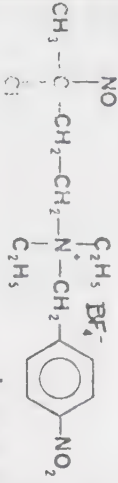
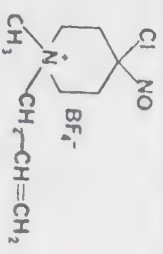


Ref.	Formule chimique	P.M.	(C) M/l	Escherichia Coli	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas Aeruginosa
13 a		199	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
13 b		289	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
25 a		331	10 ⁻³	Retard 6 h 30	Retard 20 h Bactériostatique limite	Retard 1 h
25 b		390	10 ⁻³	Bactériostatique	Bactériostatique	Retard 3 h
26 b		362	10 ⁻³	Bactériostatique	Bactériostatique	Retard 3 h
26 a		317	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif

Réf.	Formule chimique	P.M.	(C) M/l	Escherichia Coli	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas Aeruginosa
6 b bis		364	10 ⁻³	Retard 3 h 30	Bactériostatique	Retard 4 h
6 a bis		319	10 ⁻³	Retard 3 h 30	Retard 7 h	Retard 11 h
13 c		334	10 ⁻³	Inactif	Retard 2 h	Inactif
13 d		239	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
25 d		318,5	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
13 e		276,5	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif

Réf.	Formule chimique	P.M.	(C) M/l	Escherichia Coli	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas Aeruginosa
25 h		306	10 ⁻³	Retard 6 h	Retard 6 h *	Inactif
13 i		264,5	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
26 c		285,5	10 ⁻³	Retard 23 h Bactériostatique limite	Retard 20 h Bactériostatique limite	Retard 3 h *
26 f		273,5	10 ⁻³	Retard 7 h 30 *	Retard 4 h *	Retard 1 h *
13 f		340,5	10 ⁻⁴ **	Inactif	Inactif	Inactif
25 e		389,5	10 ⁻⁴ **	Inactif	Inactif	Inactif

TABLEAU 20 (Suite)

Réf.	Formule chimique	P.M.	(C) M/l	Escherichia Coli	Staphylococcus Aureus	Pseudomonas Aeruginosa
25 f		427,5	** 10 ⁻⁴	Inactif	Inactif	Inactif
6 d bis		370,5	10 ⁻³	Retard 2 h	Inactif	Retard 2 h
13 g		385,5	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif
6 e bis		415,5	10 ⁻³	Retard 3 h 30	Retard 2 h *	Retard 2 h
13 h		290,5	10 ⁻³	Inactif	Inactif	Inactif

* Baisse du taux de croissance
** Faible solubilité du produit dans l'eau

Cette technique a été appliquée à une vingtaine de composés gem chloronitrosés et nous présentons les résultats de ce screening dans le tableau 19 et l'aspect des courbes de croissance à la figure G .

IV - ACTION CYTOTOXIQUES IN VITRO DE QUATRE DERIVES GEM CHLORONITROSES CHOISIS DANS LA SERIE

A - Techniques utilisées dans la littérature

L'emploi de cultures cellulaires pour l'étude des effets cytotoxiques de composés chimiques ou de médicaments a pris un essor considérable depuis une vingtaine d'années (53).

Il s'en est suivi un progrès immense de la virologie et des recherches de substances antivirales.

L'effet cytotoxique peut être mis en évidence soit in vivo, soit in vitro :

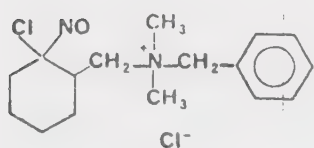
Les techniques in vivo consistent à observer la réaction de la conjonctive du lapin après contact avec la substance à étudier, ou la nécrose cellulaire provoquée par l'injection intradermique de la substance dans l'abdomen de cette même catégorie d'animaux (54).

Les techniques in vitro sont plus employées et elles consistent à étudier l'effet cytotoxique provoqué par le contact de certaines substances avec des cultures cellulaires dans des conditions idéales de stérilité et de température : 37°C. Les cellules cultivées peuvent être celles du rein de jeunes hamsters (BHK- 21/4 : Baby Hamster Kidney) (55), des cellules diploïdes humaines (HEL-199 : Human Embryonic Lung) (56), des cellules épithéliales du tissu prostatique de rat (Albinos), des cellules fibroblastiques de coeur de rat (57) ou encore des cultures de fibroblastes d'embryon de poulet (58).

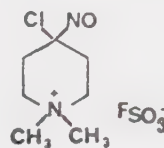
Enfin des études ont pu être faites sur l'effet toxique de certains antiseptiques sur la phagocytose des leucocytes humains (59) (60) et cela par la mesure de la dilution d'antiseptique qui inhibe complètement la phagocytose.

B - Matériel de travail et méthode

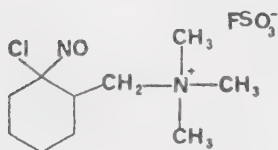
Pour réaliser les essais de cytotoxicité des dérivés gem chloronitrosés ammoniums quaternaires, nous avons pris comme exemple les dérivés suivants :



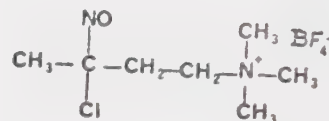
Na₂



Na₃



Na₄



Na₅

On prépare une solution mère de ces composés à 2 % dans l'eau distillée (20 g/litre).

Les techniques utilisées dans ce travail sont au nombre de deux :

1) Technique en microplaque : les microplaques, LINBRO, sont stérilisées 30 mn en U.V.,

2) Technique en tube (macrométhode) : les cultures cellulaires employées sont préparées à partir de cellules diploïdes humaines (souche W 38 Institut Mérieux).

Protocoles opératoires :

1) Méthode en microplaque

Les microplaques sont ensemencées avec 0,1 ml d'une suspension de cellules (500.000 cellules/ml) dans du milieu BME^(a) pour diploïdes avec sel de Earle^(b), L-glutamine, et du bicarbonate de sodium (milieu commercialisé par GIBCO). Ajouter 10 % de sérum de veau^(c) et une association d'antibiotiques : Penicilline + Streptomycine sulfate, aux concentrations usuelles (respectivement 200 U/cm³ et 0,04 mg/cm³) (58).

Ces plaques ainsi préparées sont recouvertes d'un adhésif et sont placées 18 heures à 37°C pour multiplication des cellules.

Au bout de ce temps, on y ajoute 0,1 ml d'une dilution du produit à tester, dans du milieu 199 (Institut Pasteur de Paris) plus sel de Earle, 10 % de sérum de veau et d'antibiotiques, Penicilline-Streptomycine.

Les plaques sont scellées avec 2 gouttes de paraffine stérile (milieu anaérobie) recouvertes d'un adhésif puis incubées à 37°C.

La lecture est effectuée au bout de 6 h, 12 h, 24 h, 48 h à l'aide d'un microscope inversé et on note l'effet cytotoxique (les cellules sont petites, réfringentes, ballonnées) et l'on retient la dilution qui laisse la nappe identique à la nappe témoin.

On peut dire qu'après 24 heures, il n'y a plus d'évolution de l'effet cytotoxique.

2) Méthode en tube

a) La suspension concentrée de cellules diploïdes humaines fournie par Merieux est diluée au 1/10^e dans du milieu BME + sérum de veau + antibiotiques : Penicilline-Streptomycine.

On met 1 ml de cette dilution dans chaque tube, lesquels tubes bouchés sont placés à l'horizontale à 37°C pendant 48 heures.

Au bout de ce temps, on enlève le milieu, les cellules restent accrochées au verre (là apparaît le rôle du sérum de veau) et on met dans ces tubes 1 ml des différentes dilutions du produit à tester (milieu 199 + sel de Earle + 10 % de sérum de veau + Penicilline, Streptomycine).

Les tubes sont ensuite incubés à 37°C et la lecture se fait comme précédemment au bout de 6 h, 12 h, 24 h, 48 h au microscope inversé.

On note la cytotoxicité de la même manière que pour la méthode en microplaque, et on retient le dernier tube ne présentant aucun effet cytotoxique.

b) Etape facultative

On vérifie que dans les tubes ne présentant aucun effet cytotoxique, les cellules restent viables.

Les tubes sont trypsinés^(d) (on ajoute 0,25 % de trypsine à 37°C pendant 5 mn).

On agite les tubes, centrifugé la suspension cellulaire 5 mn à 1 000 tours/mn ; le culot cellulaire est remis de nouveau en suspension dans 0,5 ml d'une solution de bleu d'Evans à 0,5 % pendant 4 mn. On compte le nombre de cellules viables à l'aide d'une cellule de Thomas.

Dans les tubes témoins, 70 % des cellules restent viables, ce qui correspond exactement au dernier tube ne donnant aucun effet cytotoxique.

(a) BME : Basal Medium Eagle

(b) Sel de Earle (61) :

- Chlorure de sodium	6,8 g
- Chlorure de potassium	0,4 g
- Sulfate de magnésium (7 H ₂ O)	0,1 g
- Chlorure de calcium	0,2 g
- Phosphate diacide de sodium	0,125 g
- Glucose	1 g
- Bicarbonate de sodium	2,20 g
- Eau distillée	Q.S.P. 1 litre

(c) Le sérum de veau a un double rôle (58) : il est indispensable au développement des cellules, et est aussi nécessaire pour permettre l'adhérence des cellules au verre (les quantités de sérum de veau utilisées habituellement varient de 5 % à 20 %).

(d) Le rôle de la trypsine est antagoniste de celui du sérum de veau car elle diminue ou supprime l'adhésivité des cellules aux parois du verre. Une digestion trypsinique prolongée peut être nocive car ralentit la croissance cellulaire et ralentit leur respiration.

RESULTATS

Les résultats sont schématisés dans les tableaux 21 et 22. Les solutions mères sont à 20 g/l.

Une première gamme de dilutions est réalisée à partir de cette solution mère (1/10°, 1/100°, 1/1000°, 1/10 000 dans du milieu 199).

Chaque dilution est essayée sur quatre plaques . On constate alors que pour les produits Na₂ , Na₃ , Na₄ la dilution qui laisse la nappe identique à la nappe témoin se situe autour du 1/1000°. Pour Na₅ cette dilution se situe autour du 1/10 000°.

1er essai : (screening)

Dil. Réf.	PUR	1/10	1/100	1/1000	1/10 000
Na ₂				(4)	
Na ₃				(4)	
Na ₄				(4)	
Na ₅					(4)

2ème essai : (12 dilutions séries)

Dil. Réf.	1/10	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600	1/3200	1/6400
Na ₂				(2)	(8)	(4)		
Na ₃		(2)	(9)	(3)				
Na ₄				(2)	(6)	(6)		
Na ₅			(1)	(1)		(6)	(6)	

* Entre parenthèses sont notées le nombre de gammes pour lesquelles on avait une concentration minimale non cytotoxique

Une deuxième gamme de 12 dilutions plus précises a été préparée (1/10°, 1/100°, 1/200°, 1/400°, 1/800, 1/1600°, 1/3200°, 1/6400°, 1/12 800° ...

La lecture au microscope inversé des différents tubes révèle que pour Na₂ la concentration minimale non cytotoxique se situe dans la zone de dilution au 1/800°. Cela correspond à une dose de : 25 mg/l ($7,5 \cdot 10^{-5}$ M/l). Pour Na₃ : dilution 1/200° ce qui correspond à une concentration minimale non cytotoxique : 100 mg/l ($3,6 \cdot 10^{-4}$ M/l). Pour Na₄ : la concentration minimale non cytotoxique se situe dans la zone de dilution au 1/800° et 1/1600° ce qui correspond à une valeur comprise entre 25 mg/l et 100 mg/l soit $7,8 \cdot 10^{-5}$ M/l et $3,13 \cdot 10^{-4}$ M/l. Pour Na₅ : la moyenne se situe dans la zone de dilution au 1/3200 : cela correspond à la dose de 625 mg/l soit $2,34 \cdot 10^{-3}$ M/l.

TABLEAU 22

Réf. Produit	Concentration minimale non cytotoxique	
	mg/l	M/l
Na ₂	25	$7,5 \cdot 10^{-5}$
Na ₃	100	$3,6 \cdot 10^{-4}$
Na ₄	25 <(c) <100	$7,8 \cdot 10^{-5} <(c) < 3,13 \cdot 10^{-4}$
Na ₅	625	$2,34 \cdot 10^{-3}$

V - INTERPRETATION DES RESULTATS

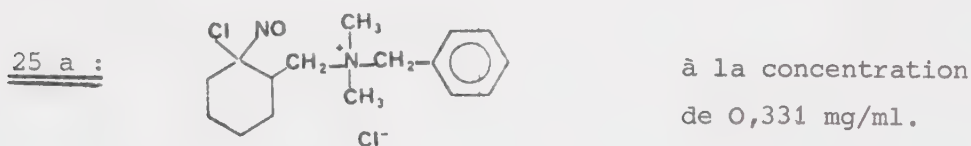
Une étude plus complète quant aux propriétés pharmacologiques des composés chloronitrosés à l'état d'ammoniums quaternaires est en vue ; mais d'après les premiers résultats obtenus nous pouvons déjà tirer quelques conclusions :

1) La toxicité des dérivés chloronitrosés étudiés est d'une manière générale relativement importante ($20 \text{ mg/kg} < \text{DL } 50 < 190 \text{ mg/kg}$).

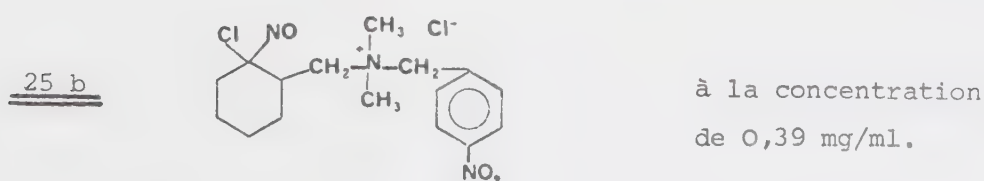
De plus lorsque l'effet toxique se manifeste, la mort de l'animal est assez rapide : la plupart des souris meurent pendant les trois premières heures suivant l'administration des produits.

2) Un certain nombre des composés chloronitrosés étudiés (cf tableau 20) présentent une activité bactériostatique à la concentration de 10^{-3} M/l ou augmentent la phase de latence de quelques heures.

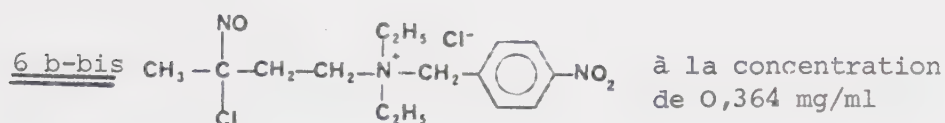
Ainsi nous retenons comme produits actifs les dérivés suivants :



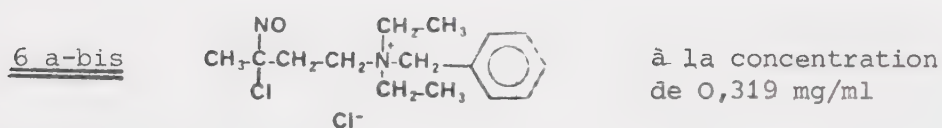
Retarde de 6 h 30 la croissance d'*Escherichia Coli*, de 20 h celle des *Staphylococcus Aureus* et de 1 heure celle de *Pyocyanique* (*Pseudomonas Aeruginosa*).



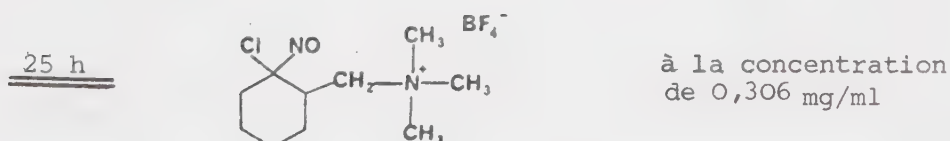
Bactériostatique vis-à-vis de Escherichia Coli et du Staphylococcus Aureus. Retarde de 3 heures la croissance du Pseudomonas Aeruginosa.



Bactériostatique vis-à-vis du Staphylococcus aureus. Retarde de 4 h la croissance des Escherichia Coli et des Pseudomonas Aeruginosa.

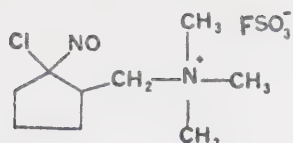


Retarde de 3 h 30 la croissance de Escherichia Coli , de 7 h celle du Staphylococcus Aureus et de 11 h celle du Pseudomonas Aeruginosa.



Retarde de 6 h la croissance de Escherichia Coli et du Staphylococcus Aureus.

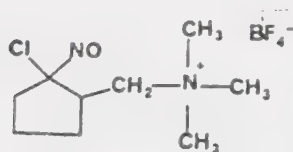
26 c



à la concentration
de 0,285 mg/ml

Retarde de 23 heures la croissance de *Escherichia Coli*, de 20 heures celle du *Staphylococcus Aureus* et de 3 heures le *Pseudomonas Aeruginosa*.

26 f



à la concentration
de 0,273 mg/ml

Retarde de 7 h 30 la croissance de *Escherichia Coli*, de 4 heures celle du *Staphylococcus Aureus* et de 1 heure celle du *Pseudomonas Aeruginosa*. Il entraîne une diminution du taux de croissance de ces trois bactéries.

Un léger décalage de la courbe de croissance a été noté dans le cas des produits 6 d-bis et 6 e-bis.

3) Nous avons constaté enfin que la cytotoxicité *in vitro* des dérivés chloronitrosés vis-à-vis de cellules diploïdes humaines se manifeste à des concentrations supérieures à 25 mg/l pour le composé Na₂, à des concentrations supérieures à 100 mg/l pour Na₃, à des concentrations supérieures à 25 mg/l pour Na₄, à des concentrations supérieures à 625 mg/l pour Na₅

Signalons enfin, à titre de comparaison, que le chlorure de Benzalkonium (chlorure d'alkyl benzyl diméthyl ammonium) (P.M. moyen = 365) est cytotoxique à des concentrations supérieures à 10⁻⁵ M/l soit 3,65 mg/l et que le méthyl-2 benzoquinone (P.M. = 122) l'est à des concentrations supérieures à 10⁻⁵ M/l soit 1,22 mg/l.

R E S U M E

Nous avons pu constater au cours des recherches bibliographiques que la fonction chloronitrosée géminée n'a fait jusqu'ici l'objet que d'études sommaires et peu nombreuses. Cela était la conséquence de l'instabilité des composés gem chloronitrosés monofonctionnels, liquides, synthétisés jusqu'à présent et leur inconvénient à l'expérimentation.

L'association sur une même molécule de la fonction chloronitrosée et d'une fonction ammonium quaternaire confère à cette molécule une stabilité beaucoup plus grande et des caractéristiques physico-chimiques plus adaptées à l'expérimentation : composés solides, cristallisés, stables.

Ces données nouvelles nous ont permis de synthétiser une trentaine de dérivés chloronitrosés géminés stables et de procéder à l'étude et la détermination de leurs caractéristiques physico-chimiques et spectrales (P.F., analyse centésimale, spectres I.R., U.V., visible, spectres RMN du proton et du ^{13}C ...).

Nous avons pu également rapporter les données spectrales en I.R. des oximes ammoniums quaternaires, précurseurs des dérivés chloronitrosés et qui jusqu'ici ne sont pas décrits dans la littérature.

Les réactions que nous avons essayé de faire pour explorer le comportement chimique des composés chloronitrosés n'ont pas été d'une manière générale fructueuses puisque dans la plupart des cas nous avons obtenu les oximes correspondantes. Là, un problème de solubilité est à résoudre.

Quant à la toxicité des composés gem chloronitrosés et d'une manière générale leurs propriétés pharmacologiques, elles sont inexistantes si l'on se réfère aux données de la littérature.

Dans le but de nous orienter vers une étude pharmacologique systématique et plus approfondie, nous avons procédé à des essais exploratoires tant dans le domaine de la bactériologie (étude de leur activité bactériostatique), la virologie (étude de leur cytotoxicité) et de la toxicologie (détermination de quelques DL 50).

Les résultats de ces études préliminaires sont que :

- les DL 50 se situent entre 20 et 200 mg/kg,
- les doses cytotoxiques vis-à-vis de cellules diploïdes humaines (W 38 I.M.) sont variables selon le produit testé et sont supérieures à 25 mg/l ($7,5 \cdot 10^{-5}$ M/l).

- enfin, parmi les vingt produits étudiés, cinq montrent une activité bactériostatique au moins sur une souche bactérienne de :

- . Escherichia Coli,
- . et/ou Staphylococcus Aureus ,
- . et/ou Pseudomonas Aeruginosa,

et cela à une concentration de 10^{-3} M/l, la méthode appliquée est celle du biophotomètre enregistreur.

Nous espérons donc avoir contribué par ce travail à une meilleure compréhension de la chimie des composés chloronitrosés géminés, de leurs propriétés pharmacologiques et nous formulons enfin le souhait que ce travail constitue un point de départ pour d'autres études concernant cette même classe de composés.

C O N C L U S I O N S

Le travail de Mr NACEF apporte une contribution importante à la Chimie des composés chloro nitrosés géminés. Cette famille de produits organiques généralement instables n'avaient pas antérieurement favorisé des études approfondies.

La synthèse des dérivés stables et cristallisés, décrits par Mr NACEF ouvre de nouvelles possibilités tant dans le domaine chimique proprement dit que dans le domaine des applications, notamment pharmacologiques.

Sous cet angle, ce travail de thèse constitue un point de départ important pour l'étude d'une classe de composés organiques jusqu'à maintenant peu connus et qui sera utilement reprise au laboratoire.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

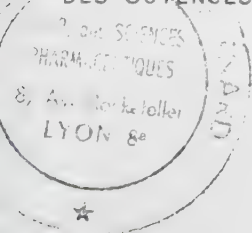
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, LE

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CLAUDE BERNARD

VU, LE DIRECTEUR DE L'U.E.R.
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,

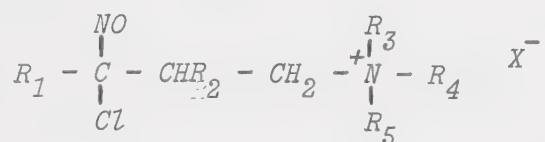


SUMMARY

Gem chloronitroso derivatives of simple ketones, because of their instability and their uncomfortable handling are not well studied and their toxicology is still unknown.

We report here a method to synthetize solid gem chloro-nitroso compounds derived from the quaternary salts of Mannich bases .

General formula :



These compounds, blue crystallized solids, have good stability in the dark and their physical properties permitted us the study of their spectral characteristics : I.R., R.M.N., U.V.-visible, microanalyse...). Some aspects of their chemical reactivity have been conduced (reduction with hydrides and action of triphenylphosphine (TPP).

This work is completed with preliminary studies of their pharmacology :

- Determination of some DL 50
- In vitro cytotoxicity
- Bacteriostatic activity on :
 - . *Escherichia Coli*
 - . *Staphylococcus aureus*
 - . *Pseudomonas aeruginosa*.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D. PILOTY, Ber. , 31, 452, (1898).
- 2 - R. MOHLAU, C. HOFFMANN, Ber., 20, 1507 , (1887).
- 3 - M. KOSINSKY, Acta Chimica, 9, 102 , (1964).
- 4 - O. PILOTY et A.STOCK , Ber., 35, 3093 , (1902).
- 5 - O. PILOTY et H. STEINBOCK , Ber., 35, 3108, (1902).
- 6 - H. RHEINBOLDT, M. DEWALD, Ann. 451, 275, (1927).
- 7 - H. RHEINBOLDT, M. DEWALD, Ann., 460, 306, (1928).
- 8 - H. RHEINBOLDT, M. DEWALD, Ann., 455, 300, (1927).
- 9 - D.L. HAMMICK, M.W. LISTER, J. Chem. Soc. 491, (1937).
- 10 - J.G. ASTON, D.F. MENARD, J. Am. Chem. Soc., 57, 1922 (1935).
- 11 - D.C. IFFLAND, G.X. CRINER, J. Am. Chem. Soc., 75, 4044 puis 4047 (1957).
- 12 - D.C. IFFLAND, T. FU YEN, J. Am. Chem. Soc., 76, 4084, (1954).
- 13 - O. WICHTERLE, M. HUDLICKY, Collect. Czechosl. Chem. Commun., 12, 661, (1947).
- 14 - Eu. MULLER, H. METZGER, D. FRIES, Ber. , 87, 1454, (1954).
- 15 - Eu. MULLER, D. FRIES, H. METZGER, Ber. , 88, 1903, (1955).
- 16 - M. KOSINSKI, Acta Chimica, 9, 104, (1964).
- 17 - O. PILOTY, H. STEINBOCK, Ber. 35, 3115, (1902).
- 18 - J. HOUBEN, et E. SCHMIDT, Ber. 46, 3620 , (1913).
- 19 - O. GRAUL, A. HANTZSCH, Ber., 31, 2857, (1898).
- 20 - I. De PAOLINI, Gazz. Chim. Ital., 59, 818, (1929).
- 21 - I. De PAOLINI, Gazz. Chim. Ital., 61, 553, (1931).
- 22 - E. MULLER, H. METZGER, D. FRIES, Ber., 88, 1891, (1955).
- 23 - M. KOSINSKY, Acta Chimica, 9, 139, (1964).
- 24 - H. DIEKMANN et W. LUTTKE, Chem. Ber, 104, 1899-1918, (1972).

- 25 - J. MINTZ, C. WALLING, Organic synthesis, vol. V, p. 184.
- 26 a - ZIEF et MASON, J. Org. Chem., 8, 1, (1943).
- 26 b - BRUSON et BUTLER, JACS, 68, 2348 (1946).
- 27 - BODENDORF et KORALEWSKI, Arch. Pharm., 271, 101, (1933).
- 28 - Alfred L. WILDS, Robert N. NOWAK et KIRTLAND E. Mac CALEB, Organic synthesis, vol. IV, p. 281.
- 29 - MANNICH et BRAUN, Berischte d.D.Chem. Gesellschaft p. 1875, (1920).
- 30 - Charles E. MAXWELL, Organic synthesis, vol. III, p. 305.
- 31 - L.J. BELLAMY, "The infrared Spectra of complex molecules" (1958).
- 32 - M. AVRAM, GH.D. MATEESCU, "Spectroscopie Infra rouge, applications en chimie organique (1970).
- 33 - O. PILOTY, H. STEINBOCK, Ber. 35, 3101, (1902).
- 34 - E. MULLER, D. FRIES, H. METZGER, Ber., 88, 1891, (1955)
- 35 - E. MULLER, H. METZGER et D. FRIES, Ber., 87, 1449, (1954).
- 36 - G. PONZIO, Chem. Zbl., 1, 1692, (1906).
- 37 - M. FORESTER, J. Chem. Soc., 77, 254, (1900).
- 38 - N.N. MIELNIKOW, E.M. TCHERKASOVA, J. Gen. Chem. 19, 321, (1949).
- 39 - J.F. ALLEN, J. Am. Chem. Soc., 79, 3071, (1957).
- 40 - M. OHNO et I. SAKAI, Tetrahedron Letters, 50, 4541-4544, (1965).
- 41 - L.G. DONARUMA et W.Z. HELDT, Organic reactions, vol. XI, p. 55, (1960).
- 42 - H.A. ARBUZOW, Doct. Dissertation, Univ. Moscow (1953).
- 43 - O. WICHTERLE, M. KOLINSKY, Chem. Listy, 47, 1787, (1953).
- 44 - S. MAFFEI, L. CODA, G.G. BETTINETTI, Ann. Chimica, 46, 604, (1956).
- 45 - D.L. HAMMICK, M.W. LISTER, J. Chem. Soc., 67, 996, (1945).
- 46 - S. MITCHELL, K. SCHWARZWALD, G.K. SIMPSON, J. Chem. Soc., 603, (1941).
- 47 - A.A. ARTEMIEW, A.A. STRELCOVA, Chem. Science and Ind., 5, 629, (1958).
- 48 - L. CREAGH et J. TRACHTENBERG, J. Org. Chem., vol. 34, 5, 1307, (1969).
- 49 - B.G. GOWENLOCK et J. PFAB, J. Chem. Soc., II, 511, (1974).
- 50 - A.H.M. KAYEN, L.R. SUBRAMANIAN et Th. J. de BOER, Rec. Trav. Chim. 90, 866, (1971).
- 51 - E.F. J. DUYNSTEE et M.E.A. H. MEVIS, Rec. Trav. Chim., 90, 932, (1971).

- 52 - R. GUINET, Thèse Doctorat d'Etat Pharmacie, Lyon 1976.
- 53 - R. DULBECCO, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 38, p. 747, (1952).
- 54 - J.W. HARRISON et J.V. MADONIA: "The toxicity of Parachlorophenol", Oral Surg., 32, 90-99, (1971).
- 55 - G.L. VANDERWALL, C. SHIPMAN : "Antibacterial efficacy and cytotoxicity of three Endodontic drugs". I.A.D.R. 49^e session générale, Mars, p. 176, (1971).
- 56 - G.L. VANDERWALL, J. DOWSON et C. SHIPMANN, "Antibacterial Efficacy and Cytotoxicity of three endodontic drugs", Oral surg, 33, 230-242, (1972).
- 57 - S. BENGMARK, B. RYDBERG, Acta Chir. Scand., 134, 1-5, (1968).
- 58 - M.A. GERMAN, J. PANOUSSE-PERRIN et A.M. PAUTY, Annales Pharm. Franc., 19, n° 11, p.43 , (1961).
- 59 - H. WELCH et HUNTER, Am. J. Pub. Health, 30, 129, (1940).
- 60 - HENRY WELCH, GLENN G. SLOCUM, ALBERT C. HUNTER, J. Lab. Clin. Med., 27, 1432-1438 (1942).
- 61 - W.R. EARLE, J. Nat. Canc. Inst., 4, page 165, (1943).
- 62 - F.A. CAREY, R.J. SUNDBERG, "Advanced Organic Chemistry " vol. 1, Page 315, (1977).
- 63 - F.W. WEHRLI, T. WIRTHLIN, "Interpretation of carbon-13 NMR spectra" (1976)
- 64 - G.C. LEVY, G/L/ NELSON, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for organic Chemists" (1972).

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (78) 74-40-37